

Nuno Maria Costa Pinto Courinha Vassalo

Aplicações Biomédicas da Celulose Bacteriana

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Orientador: Professora Doutora Catarina Fialho Rosado

Lisboa

2019

Nuno Maria Costa Pinto Courinha Vassalo

Aplicações Biomédicas da Celulose Bacteriana

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 5 de Junho de 2019, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º 143/2019 de 13 de Maio, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof.ª Doutora Joana Portugal Mota

Orientador: Prof.ª Doutora Catarina Fialho Rosado

Vogais: Prof.ª Doutora Ana Mirco e Prof.ª Doutora Dulce Santos

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2019

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Catarina Fialho Rosado por toda a ajuda, compreensão, orientação e disponibilidade na elaboração desta dissertação.

Quero agradecer todo o apoio da minha família e amigos ao longo de todos os anos do curso, tanto aos que acompanharam mais de perto como a todos os outros.

Com maior ênfase nos meus pais, que sem a força que sempre me deram e dão, tanto ao longo do curso como da vida, nunca teria conseguido ultrapassar mais uma etapa e chegar onde cheguei. Agradeço ao meu irmão e padrasto pelo grande apoio que, apesar da distância, sempre foi fortemente sentido. E finalmente aos meus avós pela oportunidade que me deram e todo o apoio incondicional que proveio deles.

A um especial grupo de amigas, sem as quais nada disto teria sido possível, por terem lá estado em todos os momentos.

Por fim um especial obrigado à minha namorada que durante estes 8 anos esteve sempre ao meu lado dando o apoio e força que sempre precisei, acreditando sempre em mim e no que conseguiria conquistar, que agora, finalmente conquisto. Sem este apoio não teria certamente acontecido.

Resumo

A preocupação e a importância da procura no desenvolvimento de novas soluções de fontes renováveis e o aumento da consciencialização ambiental, fez da celulose bacteriana uma excelente opção. Este material resulta do desenvolvimento da nanotecnologia e apresenta um processo de obtenção e purificação simples através de culturas bacterianas

A celulose bacteriana tem já aplicação em diversas áreas, como a indústria do papel, da alimentação, do som, da electrónica e digital, bem como no sector da saúde. Nesta dissertação procurou-se fazer uma abordagem das suas vantagens e diversas utilizações inovadoras com maior ênfase no sector biomédico.

Assim, serão descritas várias utilizações atuais e futuras aplicações para a celulose bacteriana, em áreas como a cosmética, o tratamento/regeneração de tecidos, ou a libertação controlada de fármacos.

A celulose bacteriana apresenta diversas vantagens em relação a celulose vegetal, sendo que é mais responsável ambientalmente tendo melhores características como pureza, alta permeabilidade para líquidos e gases, elevada capacidade de retenção de água, robustez mecânica e vastas possibilidades de compósitos com diferentes objectivos que são descritos na dissertação.

Apesar de todos os progressos feitos no desenvolvimento de novas terapêuticas e compostos/fármacos ainda existe espaço para crescimento devido à urgente necessidade de melhores estratégias para acelerar o tratamento, cicatrização e cura de diversas patologias mas aumentando também o conforto e comodidade para o utente.

Palavras-chave: celulose bacteriana, aplicações biomédicas, nanocelulose, libertação de fármacos, aplicações futuras.

Abstract

The concern about, and the importance of, the demand for the development of new solutions of renewable sources together with the increase in environmental awareness meant that the study of bacterial cellulose was a compelling option. This material has arisen from the development of nanotechnology and it demonstrates the process of production and simple purification through bacterial cultures.

Bacterial cellulose has already been applied in several commercial areas such as the paper, food, sound, electronics and digital industries, as well as in the health sector. In this dissertation I will analyse the advantages and several innovative uses with a focus on the biomedical sector.

Accordingly, various current and future applications for bacterial cellulose will be examined and considered in areas such as cosmetics, tissue treatment, regeneration and controlled drugs release.

Bacterial cellulose presents several advantages over vegetable cellulose as it is more environmentally responsible and has better attributes such as purity, high permeability to liquids and gases, high water retention capacity, mechanical robustness and vast possibilities of composites with different objectives. All of these factors will be examined and described in the dissertation.

Despite all the progress made in the development of new therapeutics and compounds or drugs there is still room for growth due to the urgent need for better strategies to accelerate the treatment, healing and cure of various pathologies whilst at the same time increasing the comfort and convenience for the patient.

Keywords: bacterial cellulose, biomedical applications, nanocellulose, drug delivery, future applications.

Abreviaturas e siglas

AINE – Anti-inflamatório não esteroide.
AMP – Ampicilina
AMX – Amoxicilina
BC – Celulose Bacteriana
BMP₂ – Proteína morfogenética óssea
BNC – Nanocelulose Bacteriana
BSA – Albumina de soro bovino
BZK – Cloreto de Benzalcônio
CIM – Centro de Informação do Medicamento
CNC – Nanocristais de celulose
E. coli – *Escherichia coli*
E. faecalis – *Enterococcus faecalis*
EU mL⁻¹ – Unidade de endotoxinas por mililitro
EUA – Estados Unidos da América
FDA – *Food and Drug Administration*
Glc-1-P – Glucose-1-fosfato
Glc-6-P – Glicose-6-fosfato
GM – Gentamicina
HPMC – hidroxipropilmetilcelulose
IbuNa – Ibuprofeno sódico
Komagataeibacter xylinus – *K. xylinus*
LCD – *Display* de Cristal Líquido
MFC – Celulose Microfibrilada
MIP – Polímero molecularmente impresso
NCC – Celulose Nanocristalina
nm – Nanómetros
O/A – Emulsão Óleo em Água
OF – Ordem dos Farmacêuticos
P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*
PHMB - Polihexanida
R&D – *Research and Development*

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. epidemidis – *Staphylococcus epidemidis*

SGF – Fluido Gástrico Simulado

SIF – Fluido Intestinal Simulado

SSD – Sulfadiazina de prata

UDPGlc – UDP-glicose

μm – Micrómetros

Índice

1. Introdução.....	12
2. Nanocelulose	14
2.1 Celulose Microfibrilada.....	14
2.2 Celulose Nanocristalina	15
2.3 Nanocelulose Bacteriana	16
3. Celulose Bacteriana.....	17
3.1 Biossíntese.....	17
3.2 Produção.....	18
3.2.1 Cultura estática.....	20
3.2.2 Cultura agitada	21
3.3 Propriedades	25
4. Aplicações da Celulose Bacteriana	27
4.1 Na Indústria Alimentar, do Papel e Electrónica	29
4.2 Produtos Cosméticos	31
4.3 Aplicações Biomédicas.....	34
4.3.1 Tratamento de Feridas e Reparação de Tecidos.....	36
4.3.2 Regeneração de Vasos Sanguíneos	39
4.3.3 Regeneração de Cartilagens e nervos periféricos.....	40
4.3.4 Libertação Prolongada de Fármacos e outros Ativos.....	41
4.3.5 Engenharia de Tecidos	44
4.4 Excipiente de comprimidos	46
5. Biocompatibilidade da BC.....	47
6. Produtos e patentes baseadas na celulose bacteriana	49
7. Perspectivas futuras para as aplicações biomédicas da celulose bacteriana	53
8. Conclusão	55
Referências Bibliográficas	57

Índice de tabelas

Tabela 1 - Aplicações da BC em produtos cosméticos e respectivo formato.....	33
Tabela 2 - Aplicações biomédicas dos compósitos de celulose bacteriana.	35
Tabela 3 - Aplicações da BC na libertação de fármacos em feridas.	37
Tabela 4 - Aplicações da BC na libertação controlada de fármacos.	44
Tabela 5 - Produtos médicos e cosméticos de nanocelulose bacteriana disponíveis comercialmente.	50
Tabela 6 – Patentes de produtos baseados em celulose bacteriana.	52

Índice de figuras

Figure 1 - Produção de celulose em culturas estáticas e agitadas.	20
Figura 2 - Películas de celulose bacteriana formadas à superfície.	21
Figura 3 - Folha de celulose bacteriana	21
Figura 4 - Celulose bacteriana esférica.....	22
Figura 5 - Reator de discos rotativos.	23
Figura 6 - Esquema de diversas formas da celulose bacteriana. a) e b) Tubos de BC para substituição/reparação de vasos sanguíneos; c) e d) folhas de BC utilizadas no tratamento de feridas/queimaduras; e) BC em lentes de contacto ; f) BC em folha para utilização em ecrãs OLED/dobráveis.	24
Figura 7 - Esquema resumo das propriedades da celulose bacteriana.....	25
Figure 8 - Esquema das aplicações da BC na indústria alimentar, cosmética, libertação de fármacos e biomédica.....	28
Figura 9 - Aplicações da BC na alimentação.	29
Figura 10 - Imagens de baterias de papel baseadas em BC de a) Enfucell e b)Paperbattery Co.	30
Figura 11 - Nanocompósitos transparentes de BC e aplicações na indústria electrónica. a) Célula de energia solar flexível; b) e c) Filmes de BC transparentes e flexíveis; d) e e) Ecrã OLED fabricado em filme transparente de BC.....	31
Figura 12 - Aplicação in vivo de um hidrogel de celulose bacteriana numa queimadura. (Ludwicka et al., 2016)	38
Figura 13 - Regeneração e substituição de vasos sanguíneos.	40

1. Introdução

Ao longo dos anos, a celulose vegetal tem sido obtida industrialmente a partir de seres vivos dos reinos *Plantae* e *Animalia*, mas também do reino *Monera*, concretamente do domínio das *Eubacteria*, sendo um dos produtos mais abundantes na Terra (Abeer, Mohd Amin, & Martin, 2014; George & S N, 2015; Mohammad Jawaaid, 2017). A celulose é a base estrutural da parede celular das plantas, sendo no entanto produzida por outros organismos como algas, fungos e algumas bactérias. (Recouvreux, 2008). Bioquimicamente, a celulose é um polissacarídeo, formado por uma cadeia linear não ramificada de moléculas de glicose com ligações β -1-4 glicosídicas (Abeer et al., 2014).

A procura por um substituto para reduzir o uso de plantas, levou à produção de celulose a partir de sistemas microbianos. (Cheng, Catchmark, & Demirci, 2009) Ambas as celuloses, bacteriana (BC) e vegetal, apresentam a mesma estrutura química, contudo são morfologicamente diferentes. (Recouvreux, 2008). Algumas propriedades como a força mecânica, o favorável potencial para modificações químicas e biocompatibilidade, biodegradabilidade, quiralidade e a natureza nanométrica das suas fibras fizeram da celulose bacteriana um polímero com bastante interesse para aplicações biotecnológicas e biomédicas. (Hua, 2015; Valente, 2014) A celulose bacteriana apresenta atributos importantes que combina propriedades exteriores e macromoleculares que são essenciais para aplicações *in vitro* e *in vivo*. (Picheth et al., 2017)

O processo de obtenção e purificação deste material apresenta algumas diferenças de acordo com a fonte utilizada. Enquanto a celulose vegetal necessita de passar por vários processos de purificação complexos e dispendiosos e altamente poluentes, o mesmo processo para a celulose bacteriana é bastante simples. (Recouvreux, 2008)

Numa altura em que a nanotecnologia está em foco e há procura por fontes de matérias primas de origem renovável e sustentável, a celulose reconquistou as atenções na forma de nanocelulose e celulose bacteriana (Hua, 2015; Valente, 2014).

O primeiro relato de produção de celulose por fontes bacterianas foi feito por Brown em 1886 (Brown, 1886). Este autor investigou a biossíntese de celulose por *Acetobacter xylinum*, que é uma bactéria produtora de ácido acético e que segrega abundantemente uma rede tridimensional de fibrilas de celulose, com diâmetros que variam entre 3,0 e 3,5 μm , sob condições aeróbias, utilizando a glicose como fonte de carbono. Acresce ainda que as fibras de BC são altamente puras estando desprovidas de hemicelulose e lignina. (de Oliveira Barud

et al., 2016; Recouvreux, 2008). Esta organização é um dos factores que confere à BC uma área de superfície muito elevada por unidade de massa, aliando a sua natureza altamente hidrofílica que faz com que esta tenha uma grande capacidade de retenção de líquidos. (Fu, Zhang, & Yang, 2013)

A celulose bacteriana já é utilizada em diversas áreas, tais como a indústria alimentar, para aplicações em sobremesas de baixas calorias e saladas, na indústria do papel, aumentando a sua resistência, ou ainda em diafragmas acústicos para colunas de som. (Cheng et al., 2009)

Já na área biomédica, considerando todas as vantagens que a BC apresenta relativamente à celulose vegetal, encontram-se na literatura vários estudos para o desenvolvimento de sistemas de veiculação de fármacos e macromoléculas, membranas de filtração, pequenas próteses de vasos sanguíneos e várias outras estruturas artificiais tais como córnea, próteses da válvula cardíaca, ossos, cartilagens e na engenharia de tecidos. (Abeer et al., 2014; Cheng et al., 2009; Fu et al., 2013; Recouvreux, 2008).

Neste contexto, o objectivo deste trabalho foi o estudo das aplicações biomédicas da celulose bacteriana, do seu desenvolvimento e utilizações atuais.

2. Nanocelulose

É denominada de nanocelulose a fibra de celulose que apresente pelo menos uma dimensão em nanoescala. Posto isto, a BC pode ser considerada nanocelulose uma vez que apresenta fibras com diâmetro de 20-100 nm. (Fu et al., 2013; Hua, 2015)

A nanocelulose não possui apenas as características e propriedades da celulose, tais como a força mecânica, o potencial para modificações químicas, quiralidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade, mas também propriedades na nanoescala como área superficial específica alta e propriedades mecânicas, reológicas e ópticas que podem ser ajustadas. (Hua, 2015).

A nanocelulose pode ser extraída de várias plantas lignocelulósicas, utilizando métodos mecânicos, químicos e enzimáticos. (Mondal, 2017) A biomassa lignocelulósica é complexa e contém celulose, hemicelulose e lignina, podendo ser desintegrada a material de dimensões nano utilizando métodos adequados. (Mondal, 2017)

A extração da nanocelulose da biomassa celulósica é constituída por dois passos principais que são o pré-tratamento e a remoção da fase amórfica através de métodos apropriados. (Mondal, 2017)

O pré-tratamento pode ser feito através de vários procedimentos como o tratamento alcalino (hidrólise alcalina), hidrólise ácida, branqueamento, moagem, descristalização ou a derivatização. (Mondal, 2017) A metodologia do pré-tratamento vai depender de onde for extraída a biomassa celulósica. Esta etapa tem como objetivo a remoção de hemicelulose, lignina, cera e óleos que cobrem a superfície exterior da membrana celular. (Mondal, 2017)

A nanocelulose pode ser classificada em três principais subcategorias, de acordo com a sua origem e dimensões, que são celulose microfibrilada (MFC), celulose nanocristalina (NCC), nanocelulose bacteriana (BNC). (Hua, 2015; Klemm et al., 2011)

2.1 Celulose Microfibrilada

A MFC também pode ser denominada de celulose nanofibrilada (NFC), sendo que este é maioritariamente obtida da madeira, da beterraba, do cânhamo e do linho por vias mecânico-químicas e mecânico-enzimáticas. (Hua, 2015; Klemm et al., 2011).

A sua extração foi reportada pela primeira vez que em 1983, em que foi usada uma técnica mecânica de homogeneização. No entanto, este processo revelou-se muito dispendioso

em termos energéticos, o que inviabilizou a sua comercialização na época. (Hua, 2015; Lindström, 2017) Os avanços tecnológicos permitiram o desenvolvimento de vários métodos de pré-tratamento das fibras, o que reduziu substancialmente o aporte energético do processo- cerca de 98% (Fu et al., 2013; Hua, 2015; Lindström, 2017).

A MFC consiste em dois tipos de fibras, agregadas ou individuais. As fibras individuais apresentam um diâmetro de 3-5 nm e as agregadas cerca de 10-50 nm de diâmetro, sendo que ambas têm cerca de 500-1000 nm de comprimento. (Fu et al., 2013; Hua, 2015; Lindström, 2017) A MFC, produz geles a concentrações muito baixas em água, o que permite preparar filmes finos de MFC através de filtrações de suspensões dos geles ou por dispersão. Estes filmes apresentam propriedades importantes como uma elevada força tênsil, baixa expansão térmica e formação de barreira de oxigénio, o que evidencia uma aplicabilidade de filmes de MFC em embalagens alimentares, farmacêuticas ou outras, dispositivos electrónicos e impressão. (Hua, 2015; Lindström, 2017).

2.2 Celulose Nanocristalina

A NCC, que também pode ser denominada de nanocristais de celulose (CNC), consiste em cristais de celulose na forma de bastonetes com diâmetro de 5-70 nm e 100 nm a 1-2 µm de comprimento, sendo normalmente extraída de bactérias ou algas. (Klemm et al., 2011; Lindström, 2017).

A NCC é uma forma da celulose que está carregada negativamente, que pode ser obtida por hidrólise ácida seguido de tratamento ultrassónico. Desta forma, grandes quantidades de fármacos podem ser ligados à sua superfície, e proporcionando um potencial de controlo de libertação ótimo, dadas as propriedades físico-químicas específicas, tais como elevada resistência, propriedades de superfície e assimetria. (Abeer et al., 2014; George & S N, 2015)

A ponderação da nano cristalinidade da celulose está diretamente relacionada com a origem bacteriana, visto que esta é sintetizada em formas altamente cristalinas por diversos microrganismos, sendo que o mais estudado é *Komagataeibacter xylinus* (*K. xylinus*) anteriormente denominada por *Gluconacetobacter xylinus*. (Abeer et al., 2014; Fontana et al., 2017; Hua, 2015; Klemm et al., 2011)

A NCC, como já referido, é um nanomaterial com uma ampla variedade de aplicações devido às suas aplicações potenciais distintas, tais como, imobilização enzimática, substrato de imobilização de proteínas, modelo na síntese de nanomateriais, agente de reforço

mecânico, síntese de materiais antimicrobianos e médicos, catálise “verde”, biossensorização, veículo de distribuição de fármacos e síntese de veículos de fármacos para medicina terapêutica e de diagnóstico. (George & S N, 2015; Hua, 2015)

2.3 Nanocelulose Bacteriana

A BNC, em que a nomenclatura mais aceite é simplesmente de celulose bacteriana (BC), podendo ainda ser denominada por biocelulose e celulose microbiana. A BC é sintetizada por várias bactérias a partir de glucose e outras fontes de carbono, tais como a *Komagataeibacter xylinus*. No entanto, esta é a bactéria que apresenta uma maior eficiência de produção da celulose, o que justifica que seja a mais estudada. (Abeer et al., 2014; Diana & Zanoti, 2017; Hua, 2015). Os microrganismos deste género podem ser encontrados em frutas, vegetais, vinagre, sumos de fruta e bebidas alcoólicas. (Klemm et al., 2011)

As fibras de BC têm normalmente um diâmetro de 20-100 nm, possuindo diferentes morfologias dependendo do tipo de bactéria e das condições no meio de cultura. (Hua, 2015). Esta é produzida na forma de um hidrogel altamente hidratado e isento de lignina, hemicelulose e pectinas, o que o tornam quimicamente puro, e com cadeias de celulose nanométricas, como já referido. (Diana & Zanoti, 2017; Hua, 2015; Klemm et al., 2011)

Esta morfologia nanométrica confere à BC várias características peculiares que a tornam num material com grande interesse biomédico, tais como apresentar uma superfície extremamente hidrofílica, ter compatibilidade biológica, ser biodegradável, não tóxica e não alergénica, e também possuir alta capacidade de absorção e retenção de líquidos, elasticidade e moldagem. (Abeer et al., 2014; Diana & Zanoti, 2017; Hua, 2015; Kim et al., 2015; Z. Shi, Zhang, Phillips, & Yang, 2014)

Todas as características referidas fazem com que a celulose bacteriana tenha aplicações em áreas como a biomédica, a da produção de papéis de alta qualidade, do fabrico de diafragmas para transdutores eletroacústicos, eléctrodos e displays flexíveis, na agricultura, na purificação de água e do sangue, no armazenamento energético de energias renováveis, e até no fabrico de filmes opticamente transparentes. Como se pode verificar, as aplicações deste material abrangem um grande leque de áreas distintas, que serão expostas individualmente mais adiante neste trabalho, com uma maior incidência na área biomédica. (Diana & Zanoti, 2017; Hua, 2015; Kim et al., 2015; K.-Y. Lee, Buldum, Mantalaris, & Bismarck, 2014; Mondal, 2017; Z. Shi et al., 2014)

3. Celulose Bacteriana

A celulose bacteriana é um material polimérico biodegradável que é produzido por bactérias de géneros, *Achromobacter*, *Aerobacter*, *Agrobacterium*, *Azotobacter*, *Escherichia*, *Komagataeibacter*, *Rhizobium*, *Salmonella* e *Sarcina*, que apresenta uma estrutura única bem como propriedades físicas e químicas particulares. (Fontana et al., 2017; Khalid, Khan, Ul-Islam, Khan, & Wahid, 2017; Mohite & Patil, 2014; Z. Shi et al., 2014)

A BC apresenta um amplo leque de propriedades que já foram referidas anteriormente, destacando-se a alta biocompatibilidade, hidrofiliçidade, microporosidade, transparência, elevada capacidade de retenção de líquidos e baixa toxicidade. Estas características fazem deste um material com bastante interesse para diversas aplicações tais como tratamento de feridas, substituto de pele, libertação controlada de fármacos, implantes médicos e materiais substitutos, materiais antimicrobianos e como excipiente em comprimidos/cápsulas, entre outras. (Abeer et al., 2014; Fu et al., 2013; Hua, 2015; Z. Shi et al., 2014)

3.1 Biossíntese

A celulose bacteriana consiste num biofilme translúcido e gelatinoso, constituído por micro e nano fibrilas de celulose que apresentam comprimentos indeterminados e estão orientados em várias direções aleatórias, sendo produzida extracelularmente por culturas bacterianas gram-negativas de diversos géneros, já referidos anteriormente. (Picheth et al., 2017)

Dentro destes géneros, o mais eficiente e mais estudado na síntese de celulose bacteriana é o *Komagataeibacter*, mais precisamente a espécie *xylinus*, que é uma bactéria aeróbia produtora de ácido acético. Estas bactérias encontram-se abundantemente presentes na natureza, sendo responsáveis pela fermentação de açúcares e hidratos de carbono das plantas. (Klemm et al., 2011; Picheth et al., 2017)

A síntese da BC é um processo que ocorre em diversas e específicas etapas, envolvendo um elevado número de enzimas e complexos de proteínas catalíticas e reguladoras. São quatro as etapas enzimáticas chave, sendo a fonte de carbono utilizada a glicose (Keshk & El-Kott, 2017; K.-Y. Lee et al., 2014), : 1) a fosforilação da glicose pela glucoquinase; 2) isomerização da glicose-6-fosfato (Glc-6-P) a glucose-1-fosfato (Glc-1-P)

pela fosfoglicomutase; 3) síntese da UDP-glicose (UDPGlc) por pirofosforilase da UDPG (UGPase); 4) síntese da celulose. (Keshk & El-Kott, 2017; Klemm et al., 2011; K.-Y. Lee et al., 2014) Acredita-se que a UGPase tem um papel importante na síntese de celulose, pois verificou-se que esta é sensivelmente 100 vezes mais ativa nos géneros produtores de celulose do que em bactérias não produtoras. (K.-Y. Lee et al., 2014)

A celulose é sintetizada, entre a membrana externa e a citoplasmática, na forma de moléculas individuais de cadeia longa sendo submetida a um movimento de rotação para formar conjuntos de fibras de celulose. (George & S N, 2015; Keshk & El-Kott, 2017) Estes conjuntos ao se agruparem formam microfibrilas, que, dependendo da fonte, podem ter um diâmetro que varia dos 2 aos 20 nm, sendo as fibras mais finas as que ocorrem naturalmente. Estas microfibrilas consistem em cadeias de celulose compactadas que formam cristais, que são estabilizadas por fortes e complexas pontes de hidrogénio, embora em algumas cadeias menos organizadas se formem regiões amorfas. (George & S N, 2015) Em seguida, estas cadeias compactadas passam de um formato de pacote a fitas de celulose, que são constituídas por cerca de 1000 cadeias poliglucanas. (George & S N, 2015; Sulaeva, Henniges, Rosenau, & Potthast, 2015)

A rotação destas fitas de celulose pelas bactérias leva à formação de uma estrutura tridimensional altamente pura de nanofibras que são estabilizadas por ligações de hidrogénio inter- e intra-fibrilares. (Sulaeva et al., 2015)

É esta propriedade singular da rede fibrilada da BC a responsável pelas suas características únicas, como o alto nível de cristalinidade (60-80%), elevada força tênsil, moldabilidade e insolubilidade na maioria dos solventes. Adicionalmente, é 100 vezes mais fina que a celulose vegetal, e possui elevada área superficial, que resulta da proporção das fibras, tendo uma capacidade de retenção de líquidos de até 99% do seu peso. Por último, apresenta uma área específica maior quando comparada com as fibras de celulose vegetal, verificando-se ainda um aumento na absorção de água pela BC em mais de 30% do que na gaze de algodão. (Meftahi et al., 2010; Mohite & Patil, 2014; Sulaeva et al., 2015)

3.2 Produção

Como já foi referido neste trabalho, a bactéria mais estudada para a produção de BC é a *Komagataeibacter xylinus*, devido à sua grande capacidade de produção de celulose a partir de um vasto leque de fontes de carbono ou hidrogénio. (K.-Y. Lee et al., 2014) Uma bactéria típica pode converter até 108 moléculas de glucose por hora, e podendo existir um

milhão de células numa gota de meio, é facilmente compreensível que a velocidade de produção de celulose é bastante elevada. (Keshk & El-Kott, 2017; Mondal, 2017)

A produção de celulose por fermentação bacteriana apresenta vários benefícios em relação à da celulose vegetal. Salienta-se

- o facto de não depender de condições regionais e climáticas;
- o crescimento de microrganismos pode ser controlado de forma a produzir as quantidades necessárias no tempo requerido;
- devido a não apresentar contaminantes como a lignina e hemicelulose, evita-se a etapa de purificação necessária na celulose vegetal para retirar estes contaminantes;
- as bactérias podem ser geneticamente alteradas de modo a produzirem BC com propriedades especializadas para diferentes utilizações;
- podem ser utilizados resíduos agroindustriais como meio de crescimento, o que torna o processo mais económico e diminui o impacto ambiental. (Mondal, 2017; Z. Shi et al., 2014)

A eficiência na produção de BC é indispensável para determinar as suas possíveis aplicações. Assim, é necessário ter em atenção as espécies e modificações genéticas das bactérias utilizadas, o tipo de matéria-prima, a composição e o tipo de reator utilizados no processo de produção, de forma a controlar também a relação rendimento/custo. (Fu et al., 2013; Z. Shi et al., 2014)

A produção de celulose bacteriana pode ser realizada de duas formas diferentes- cultura estática ou cultura agitada - tendo ambas as suas vantagens, e sendo que a morfologia microscópica da BC depende estritamente das condições de cultura. (Keshk & El-Kott, 2017; Recouvreux, 2008; Z. Shi et al., 2014)

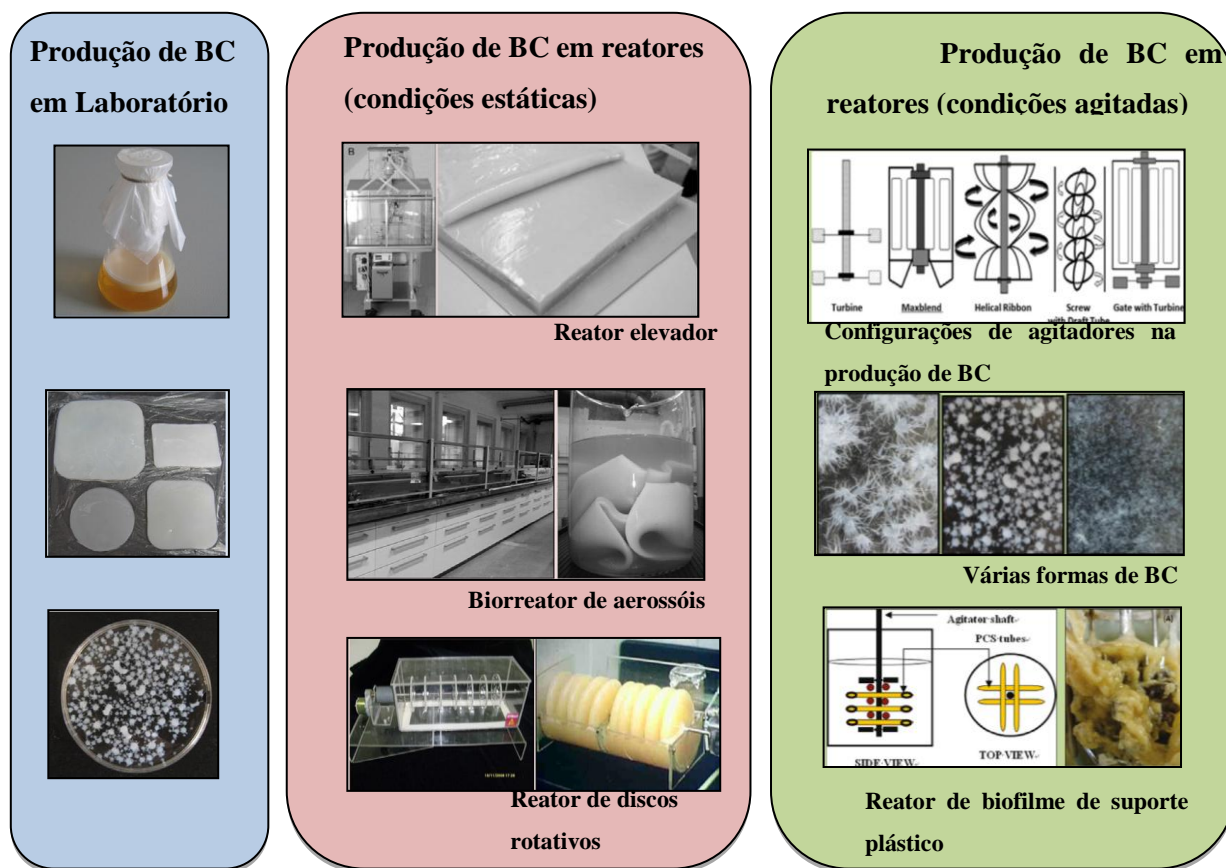


Figure 1 - Produção de celulose em culturas estáticas e agitadas. Adaptado de Shi et al. (Z. Shi et al., 2014)

3.2.1 Cultura estática

As condições desta cultura são melhores para proporcionar uma forma regular e boa morfologia da celulose, permitindo a utilização de moldes nestas condições produzir uma celulose suave e uniforme, sendo adequada para uso em regeneração de tecidos e vasos sanguíneos artificiais. No entanto, em termos industriais, é necessária uma maior área de produção, períodos longos de cultura e elevada mão de obra, o que vai tornar a produção mais dispendiosa, podendo resultar numa rentabilidade baixa. (Mohite & Patil, 2014; Recouvreux, 2008; Z. Shi et al., 2014)

Esta cultura é produzida em placas rasas cobertas por um intervalo de 7 a 20 dias, até que seja visível uma película que cobre a superfície do meio de cultura, sendo depois removida e lavada, estando depois pronta para ser processada. (Recouvreux, 2008)

Neste tipo de cultura podemos observar que as bactérias acumulam películas de celulose na superfície do meio de cultura, dado que a interface ar-liquido é rica em oxigénio. (Keshk & El-Kott, 2017; Moritz et al., 2014)

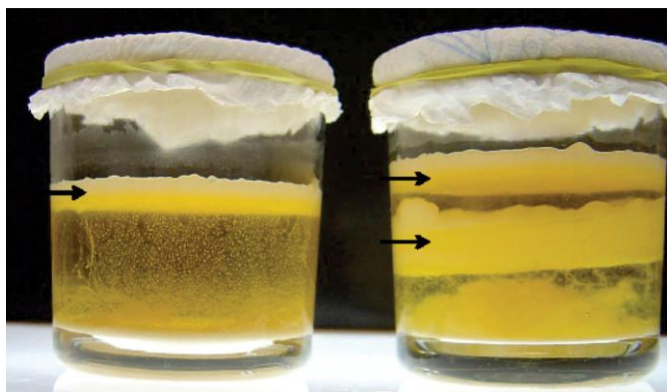


Figura 2 - Películas de celulose bacteriana formadas à superfície. Adaptada de Fontana et al., (Fontana et al., 2017)

As condições ideais para cultura foram estabelecidas como sendo uma concentração de glicose de 2%, pH entre 5,0 e 7,0 e temperaturas entre 25 °C e 37 °C, sendo de referir que após apenas duas horas é já possível observar um gel viscoso na superfície do meio. (Hestrin & Schramm, 1954)

Na cultura estática existem alguns obstáculos que impedem o controlo ideal dos parâmetros de forma a otimizar o rendimento. Devido ao local de formação da película ser a superfície do meio, qualquer tipo de interferência, como a recolha, pode afectar o crescimento, dificultando também a adição de reagentes, o controlo de pH e do crescimento, inviabilizando a utilização deste tipo de cultura para produção em escala industrial. (Hestrin & Schramm, 1954; Recouvreux, 2008)



Figura 3 - Folha de celulose bacteriana; Adaptado de Campano et al., (Campano, Balea, Blanco, & Negro, 2016)

3.2.2 Cultura agitada

Os sistemas de cultura agitada têm vindo a ganhar interesse dentro da procura de meios para viabilizar a produção de celulose a nível industrial, dado que estes necessitam de menor espaço e mão de obra. (Recouvreux, 2008; Z. Shi et al., 2014)

Neste tipo de cultura as condições afectam a morfologia do produto. (Sulaeva et al., 2015) Verificou-se que contrariamente ao meio de cultura estático, o volume do meio em cultura agitada influencia o rendimento. O rendimento obtido por este processo é inferior ao da cultura estática e são obtidos três formatos de celulose em cultura em agitador orbital- esféricas, estreladas e filamentosas- variando no tamanho de 10 μm a vários milímetros (Hestrin & Schramm, 1954; Petersen & Gatenholm, 2011; Recouvreux, 2008)

Enquanto que na cultura estática as bactérias se acumulam na superfície da cultura, onde formam fitas sobrepostas entrelaçadas e com padrão pouco organizado, esta morfologia pode ser alterada na cultura agitada visto que as bactérias se encontram dispersas no meio formando as formas referidas anteriormente. (Keshk & El-Kott, 2017; Sulaeva et al., 2015)



Figura 4 - Celulose bacteriana esférica. Adaptada de Brandes et al.. (Brandes, Carminatti, Mikowski, Al-Qureshi, & Recouvreux, 2017)

Na cultura agitada são utilizados vários tipos de reatores, apresentando alguns problemas. Um deles é que a BC tende a fixar-se ao eixo dos reatores, o que vai dificultar a recolha do produto e limpeza. Posto isto, recentemente têm vindo a ser desenvolvidos reatores mais eficientes para produção de BC em cultura agitada, como o de coluna de bolha do tipo esférico, reator de elevação de ar modificado, discos rotativos, compactador de biofilme rotativo, birreator de aerossol e de membrana. (Klemm et al., 2011; Z. Shi et al., 2014)

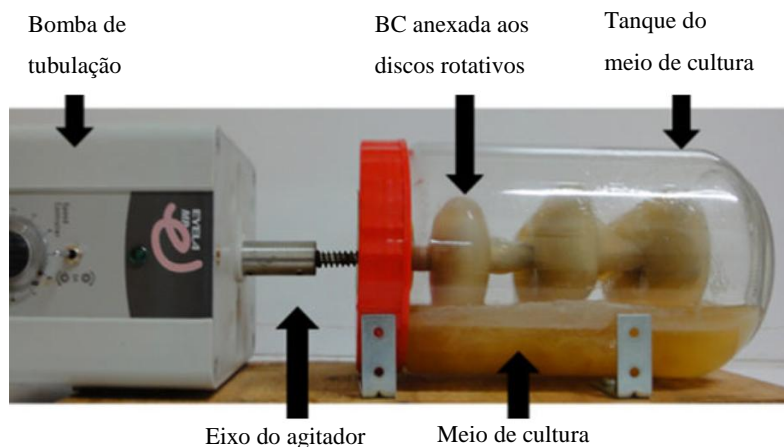


Figura 5 - Reator de discos rotativos. Adaptado de Campano et al., (Campano et al., 2016)

Um dos principais problemas que se apresenta nos sistemas deste tipo de cultura é a ocorrência de mutações espontâneas, em que bactérias produtoras de celulose sofrem mutações passando a bactérias não produtoras de celulose, o que origina um baixo rendimento. No entanto verificou-se que com a adição de etanol ao meio de cultura evita-se esta mutação ao mesmo tempo que se aumenta o rendimento. (Mohite & Patil, 2014; Recouvreux, 2008; Z. Shi et al., 2014)

Como já foi referido, é possível produzir BC com propriedades e características físico-químicas específicas dependendo do meio de cultura e dos métodos aplicados para a sua produção. (Ul-Islam, Khan, Ullah, & Park, 2015) É, assim, possível produzir BC com qualquer forma desejada utilizando moldes permeáveis de oxigénio. São utilizados tubos permeáveis através dos quais o oxigénio é passado, que são rodeados por meio de cultura e formando as bactérias aeróbias a celulose à volta destes moldes. (Petersen & Gatenholm, 2011)

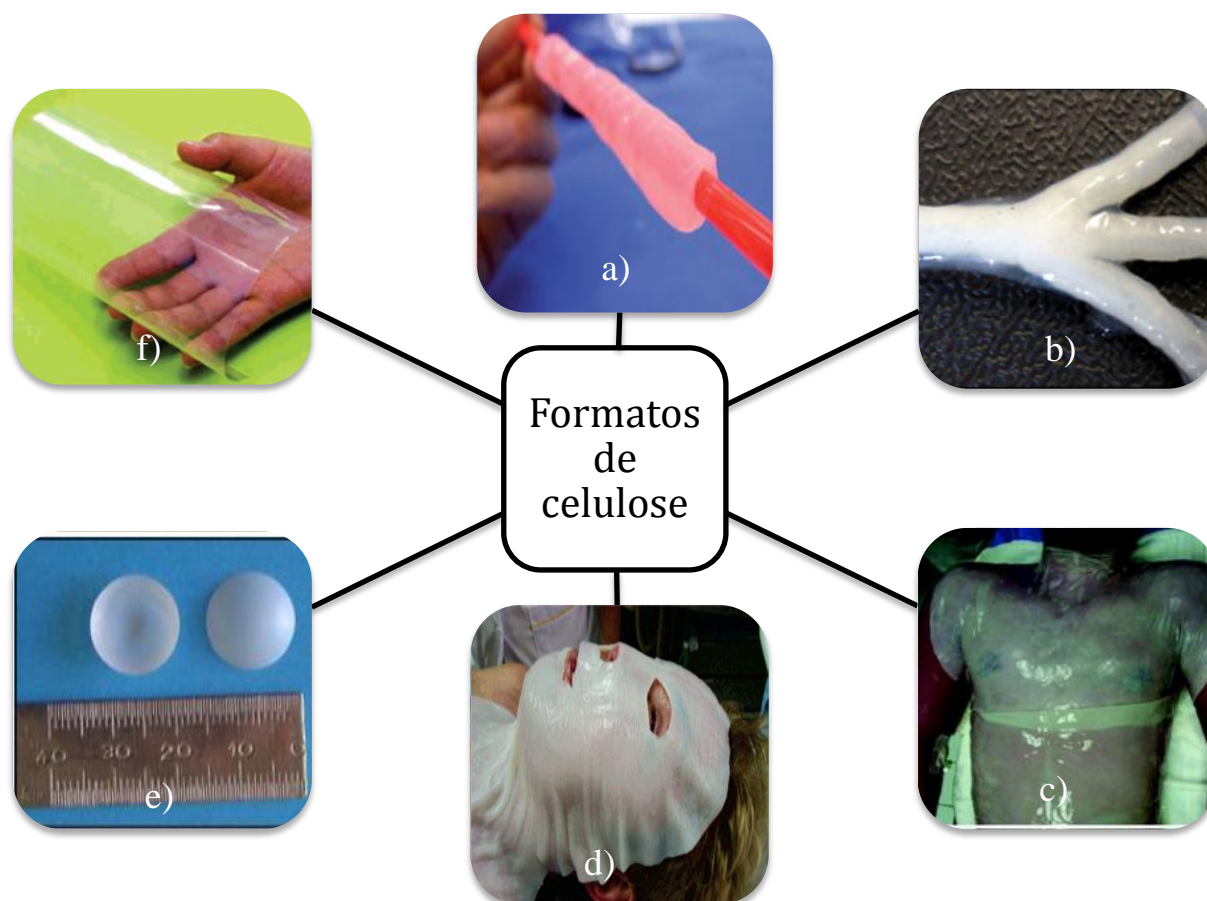


Figura 6 - Esquema de diversas formas da celulose bacteriana. a) e b) Tubos de BC para substituição/reparação de vasos sanguíneos; c) e d) folhas de BC utilizadas no tratamento de feridas/queimaduras; e) BC em lentes de contacto ; f) BC em folha para utilização em ecrãs OLED/dobráveis. Realizada pelo autor com figuras adaptadas.(W. K. Czaja, Young, Kawecki, & Brown, 2007; de Oliveira Barud et al., 2016; Klemm et al., 2011; Petersen & Gatenholm, 2011; Ul-Islam et al., 2015)

3.3 Propriedades

Para além de algumas propriedades da celulose vegetal, tais como a hidrofiliabilidade, alta capacidade de modificação química e formação de diferentes morfologias de fibras semicristalinas, a BC combina ainda as características de materiais nanométricos, principalmente devido à sua elevada área de superfície. (Klemm et al., 2011)

O tamanho das fibras e o seu arranjo espacial vão depender do tipo de organismo sintetizador, sendo que o seu diâmetro pode ir de 35 a 90 nm. (Mohite & Patil, 2014) A largura das bandas, o grau de polimerização, o grau de cristalinidade e o tamanho dos cristais verificou-se que são menores na celulose vegetal do que na celulose bacteriana, sendo as diferenças estruturais que levam a uma variação das propriedades físicas e à maior resistência mecânica das fibras. (Mohite & Patil, 2014)

É de salientar que as nanofibras da celulose bacteriana são um dos materiais orgânicos mais resistentes de origem natural. (K.-Y. Lee et al., 2014)

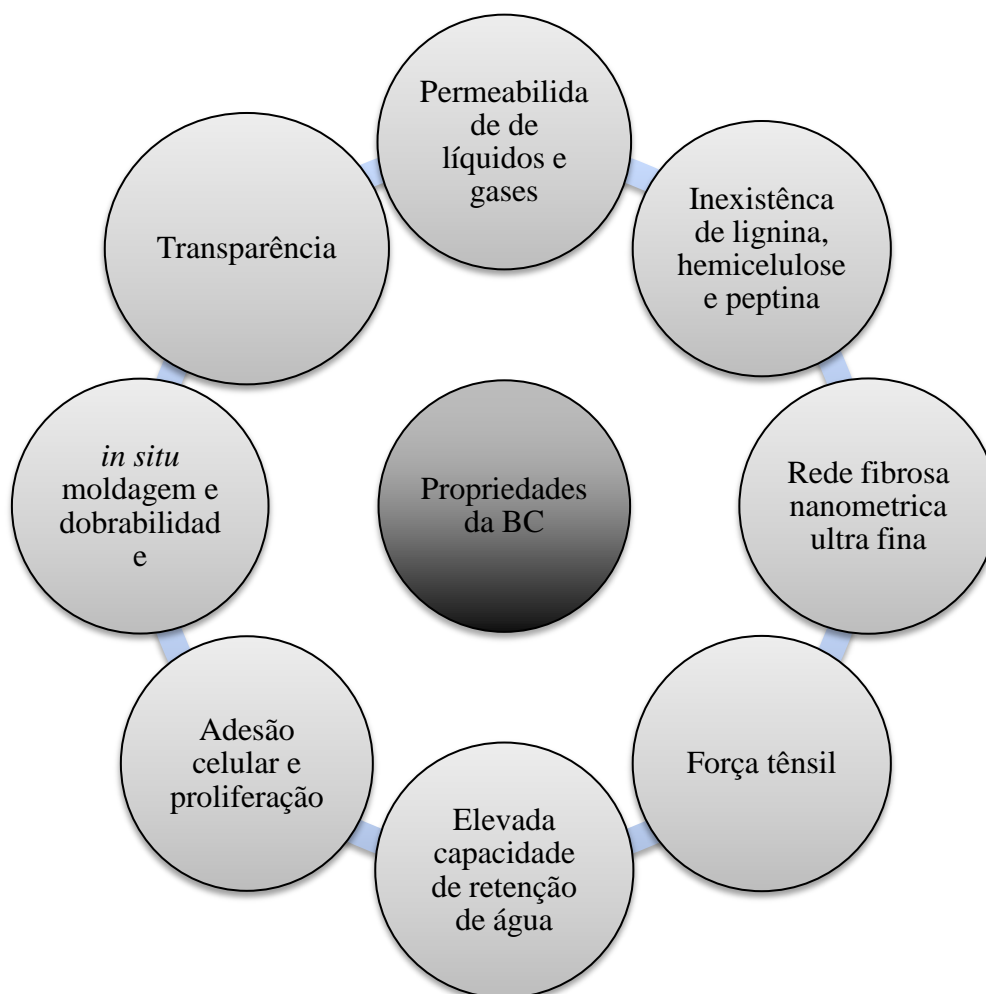


Figura 7 - Esquema resumo das propriedades da celulose bacteriana. Adaptado de Ullah et al., (Ullah, Santos, & Khan, 2016)

A elevada capacidade de retenção de água provem do elevado número de grupos hidróxilo presentes na glucose, que permitem estabelecer interações com mais de 90% das moléculas de água. Esta capacidade permite o carregamento de com fármacos líquidos e/ou com componentes bioativos para diversas aplicações. (Portela, Leal, Almeida, & Sobral, 2019)

Uma vez que as propriedades e características da BC são altamente ajustáveis podem ser optimizadas para a incorporação de componentes secundários, como por exemplo antibióticos, anti-inflamatórios, analgésicos, entre outros. (Portela et al., 2019)

4. Aplicações da Celulose Bacteriana

A celulose bacteriana apresenta um vasto leques de aplicações nas mais diversas áreas, tais como a indústria alimentar, cosmética, libertação de fármacos e biomédica, em que a investigação das suas propriedades únicas para cada uma destas áreas levou ao desenvolvimento de várias aplicações, técnicas e utilizações promissoras e inovadoras.

Nas aplicações relacionadas com a saúde, os polímeros derivados da natureza, tal como a celulose bacteriana, demonstram várias vantagens quando comparadas aos sintéticos, dado que estes se apresentam em tecidos estruturais de organismos vivos, permitindo assim muitas vezes melhor biocompatibilidade, biodegradabilidade e sem atividade biológica. (Portela et al., 2019)

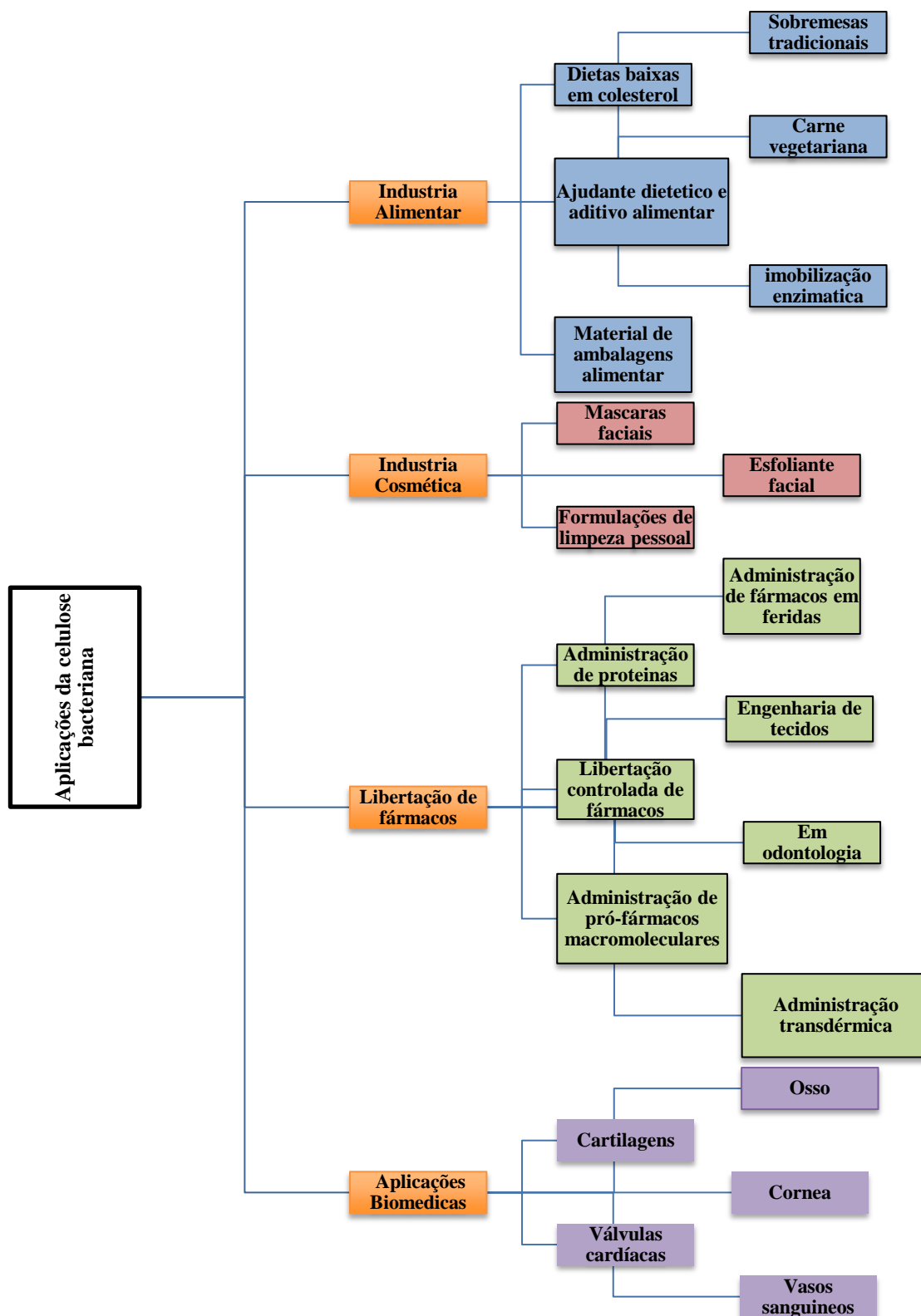


Figure 8 - Esquema das aplicações da BC na industria alimentar, cosmética, libertação de fármacos e biomédica. Adaptada de Ullah et al., e Ul-Islam et al. (Ul-Islam et al., 2015; Ullah et al., 2016)

4.1 Na Indústria Alimentar, do Papel e Electrónica

A BC é considerada uma fibra alimentar, que foi classificada como segura em 1992 pela FDA. Podem ser encontrados na literatura vários relatos de benefícios do seu consumo na saúde humana, como a redução de risco de doenças crónicas (diabetes, obesidade) e de doenças cardiovasculares. Tem, assim, potencial para a indústria alimentar, também devido a ser altamente pura e apresentar várias formas e texturas. (Fontana et al., 2017) Existem actualmente várias aplicações da BC como aditivo, em múltiplos tipos de molhos e coberturas, natas e produtos lácteos, sobremesas. Proporciona ainda a vantagem de ser um aditivo de baixo aporte calórico, espessante, estabilizador e modificador de textura e fermentar açúcares em vinagres de boa qualidade. (Klemm et al., 2018)

No entanto a BC ainda não se encontra amplamente disponível comercialmente como produto de massas, nem se encontra em grande utilização em outros produtos (como aditivo ou ingrediente) apesar da sua possível ampla empregabilidade. (Klemm et al., 2018). Pode ser produzida “carne” vegetariana utilizando BC e extracto de *Monascus*, sendo que este se mantém morfológicamente estável, com sabor e cor idênticos aos de carne animal, mas proporcionando as vantagens da BC (ex: controlo do colesterol, baixo aporte calórico). (Fontana et al., 2017; Z. Shi et al., 2014)

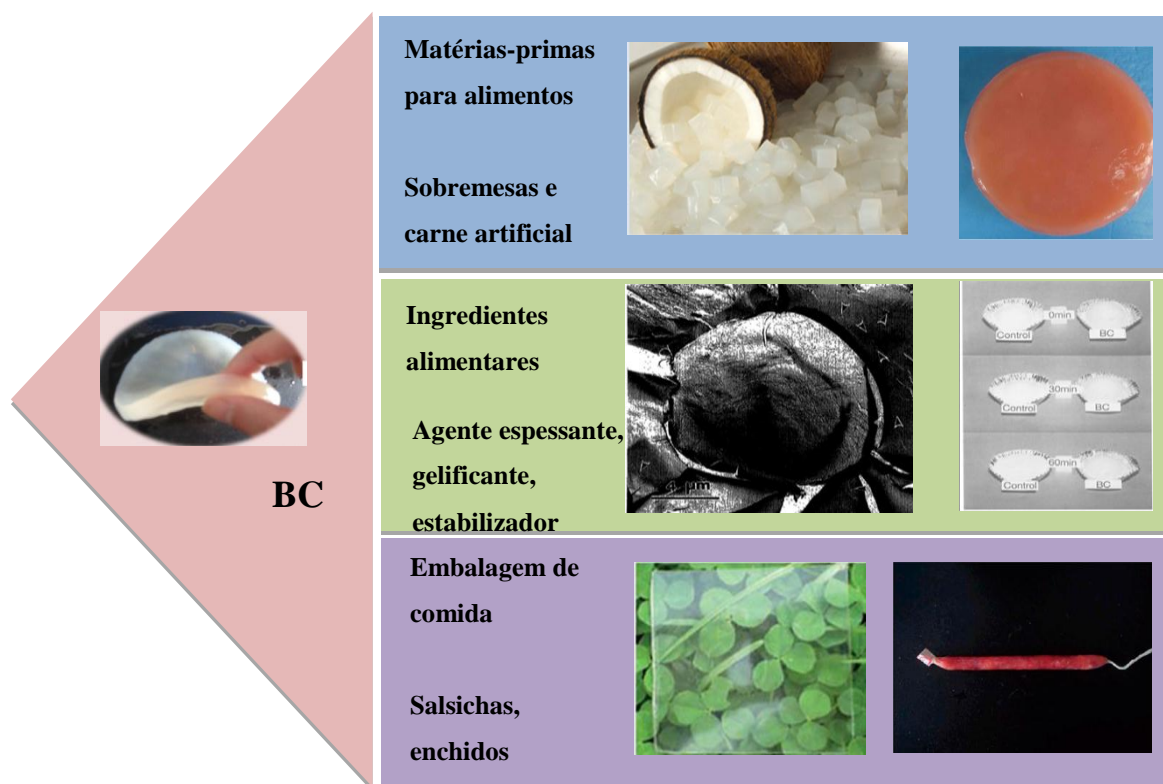


Figura 9 - Aplicações da BC na alimentação. Adaptado de Shi et al., (Z. Shi et al., 2014)

Em Novembro de 2017 foi publicado o relatório de avaliação de segurança pela Autoridade de Segurança alimentar da Irlanda (FSAI). Neste afirma-se que não foram demonstrados riscos para a saúde humana, mas faz-se a advertência de que não deverá ser para consumo de crianças, não havendo mais nenhuma advertência para outras subpopulações. Caso seja possível a *scale up* da produção, a FSAI acredita que este material vai ao encontro dos parâmetros necessários para a introdução de um novo ingrediente. (Food Safety Authority of Ireland (FSAI), 2017)

Na industria electrónica a BC pode ser aplicada em células de combustível, membranas electricamente condutíveis (ecrãs que podem ser utilizados em e-newspapers, e-books, *tablets*, LCD, telemóveis, entre outros), membranas vibratórias de altifalantes/colunas/microfones e na obtenção de materiais mais suaves e flexíveis, isto tudo devido às suas distintas características, tais como a elevada reflectibilidade, flexibilidade baixo peso e facilidade de transporte, e amplos ângulos de visão. (Fontana et al., 2017; Klemm et al., 2018; Mohite & Patil, 2014) Recentemente, foram publicados artigos reportando investigação e desenvolvimento na área de armazenamento de energia, nomeadamente de dispositivos baseados em celulose, em que os desenvolvimentos mais promissores envolvem redes 3D de nanofibras de carbono expansíveis e condutoras, que são baseadas em nanotubos de carbono de parede múltipla incorporados em películas de BC, o que possibilita a hipótese de aparelhos de armazenamento flexíveis. (Klemm et al., 2018; Z. Shi et al., 2014)

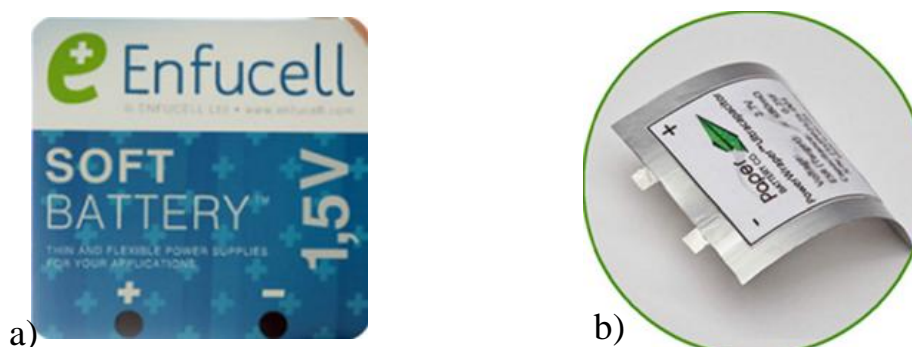


Figura 10 - Imagens de baterias de papel baseadas em BC de a) Enfucell e b) Paperbattery Co. Adaptado de Kim et al. (Kim et al., 2015)

Já na industria do papel, a aplicação de fragmentos de BC tem perspectivas promissoras devido ao seu comportamento de flexão, durabilidade e o elevado teor de enchimento, que o torna ideal para a produção de notas de bancos. Para além disto, pode ser

utilizado em embalagens biodegradáveis nas diversas indústrias (electrónica, decoração, alimentar, etc) (Mohite & Patil, 2014)

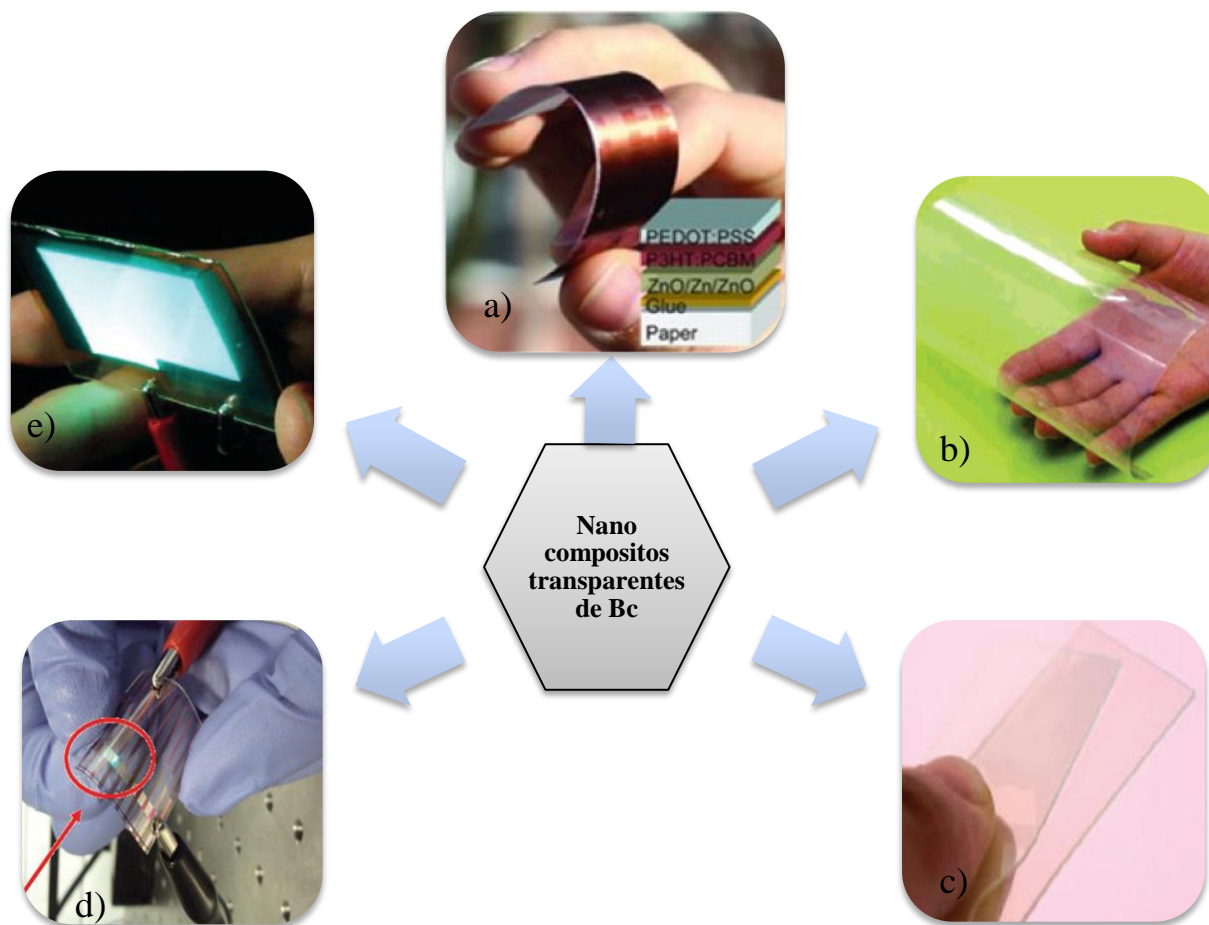


Figura 11 - Nanocompósitos transparentes de BC e aplicações na indústria electrónica. a) Célula de energia solar flexível; b) e c) Filmes de BC transparentes e flexíveis; d) e e) Ecrã OLED fabricado em filme transparente de BC. Adaptado de Ul-Islam et al., e Kim et al., (Kim et al., 2015; Ul-Islam et al., 2015)

4.2 Produtos Cosméticos

A aplicação da celulose bacteriana como ingrediente de produtos cosméticos poderá abrir todo um novo leque de produtos e aplicações.

Em particular, o uso de máscaras faciais de BC para melhoria da pele seca tem despertado bastante interesse na cosmética. pois este material possui uma alta capacidade hidratante, baixa toxicidade e biodegradabilidade, sendo também menos adesiva, o que facilita a sua remoção. Podem ser encontrados na literatura vários estudos onde foram incorporadas várias substâncias em máscaras de BC com o objetivos diferentes, como a glicerina para melhoria da hidratação cutânea, um conjunto de substâncias esfoliantes e

despigmentantes, o extracto de ginseng com ação hidratante e anti-envelhecimento e, finalmente, microalgas para um efeito anti-rugas. (Ludwicka et al., 2016; Ullah et al., 2016)

As formulações de limpeza e os esfoliantes faciais, têm como objectivo a remoção de sujidade, sebo e contaminantes exógenos, bem como o controlo do mau odor e da microflora cutânea. Estas formulações têm alguns ingredientes que são agressivos para a pele, sobretudo os surfactantes, sendo especialmente crítica a sua utilização em pele sensível. Num dos estudos existente na literatura foi evidenciado que a utilização de fibras de celulose em cosméticos permite a obtenção de uma emulsão estável de óleo em água (O/A) sem a utilização de surfactantes, o que apresenta a vantagem de melhorar a compatibilidade com a pele em casos de consumidores com pele sensível. (Mohite & Patil, 2014) Outra vantagem é que estas formulações são resistentes a alterações de temperatura, pH e adição de sais, tendo assim melhor desempenho na estabilidade. (Ullah et al., 2016)

Noutro trabalho, o pó de celulose foi utilizado na cosmética devido à sua excelente capacidade de espalhamento e adesão quando em estado solto ou prensado, permitindo à BC ser utilizada em máscaras e esfoliantes faciais, ou formulações de limpeza. (Ullah et al., 2016)

A libertação tópica prolongada de ativos (não fármacos) também apresenta interesse na cosmética. Num estudo realizado por Silva et al., em que foram utilizadas membranas de BC incorporadas com cafeína para aplicação no tratamento de celulite, demonstrou-se que esta aplicação tópica é uma forma promissora. (Silva et al., 2014) A aplicação tópica deste composto apresenta também vantagens evitando alguns dos efeitos adversos da ingestão de cafeína como a estimulação nervosa, perturbações de sono, diurese e aumento do ritmo cardíaco, entre outros. (Silva et al., 2014)

Num estudo realizado por Almeida et al., a utilização de membranas de BC com glicerina foi bem tolerada na pele, o que leva a um outro interesse neste tipo de membranas, uma vez que podem ter um efeito hidratante que é clinicamente importante para o tratamento de doenças de pele caracterizadas pela secura, tais como a psoríase e dermatite atópica. (Almeida et al., 2014)

Algumas futuras possíveis aplicações da celulose bacteriana pode passar por loções, cremes, emulsões, géis, sabonetes, tratamentos capilares e corantes. (Klemm et al., 2018)

Na tabela 1 encontra-se um resumo das aplicações cosméticas da BC descritas na literatura.

Tabela 1 - Aplicações da BC em produtos cosméticos e respectivo formato. Adaptado de Ullah et al., (Martins et al., 2018; Pacheco et al., 2018; Ullah et al., 2016)

Produto cosmético	Forma da BC	Aplicação	Referência
Máscara facial	Folhas de BC	Hidratante	(Boonme, Amnuait, Chusit, & Raknam, 2011)
Máscara facial	Compósitos de BC-Glicerina	Hidratante	(Almeida et al., 2014)
Máscara facial	Membrana de BC	Hidratante	(C. Y. Zhong, 2008)
Máscara facial	Ginseng-BC	Hidratante e transportador	(Lee, Hsu, Cho, Kim, & Han, 2011)
Máscara facial	BC com substâncias cosméticas	Hidratante e transportador para substâncias ativas para esfoliantes, clareamento e antirrugas.	(Legendre, 2008; Pacheco et al., 2018)
Máscara facial	BC-sericina	Hidratante e transportador para sericina de seda	(Aramwit & Bang, 2014)
Esfoliante facial	Pó de BC	Potenciador da viscosidade	(Hasan, Biak, & Kamarudin, 2016)
Esfoliante facial	Fragmentos de BC	Hidratante, absorvente de sebo, esfoliante de pele	(Y.-C. Lin, Wey, Lee, & Lin, 2015)
Transportador para substâncias cosméticas	Fragmentos de BC	Aumenta o tempo de contacto das substâncias ativas com a superfície da pele	(Y.-C. Lin et al., 2015)
Maquilhagem	Fragmentos de BC	Maquilhagem estável com menor número de retoques e menor quantidade necessária	(Y.-C. Lin et al., 2015)
Produtos de limpeza	Fibras de BC	Emulsão livre de surfactantes para peles sensíveis.	(Ougiya, Watanabe, Morinaga, & Yoshinaga, 2009)
Produtos de limpeza	Partículas de BC	Limpeza e exfoliação	(Heath, Coffindaffer, Kyte, Smith, & McConaughy, 2012)
Creme/emulsão	Pó de BC	Estabilizador, surfactante, melhoria da reologia	(Martins et al., 2018)

4.3 Aplicações Biomédicas

Ao longo dos últimos anos têm começado a ser lançados no mercado por pequenas empresas vários produtos baseados na BC (tabela 2). São exemplos o *Synthecel*[®] *Dura Repair*, implante da empresa DePuy Synthes dos EUA, em que a intenção é a sua utilização para reparação /substituição da dura-máter, o *Epicite*^{HYDRO}, na Alemanha pela JeNaCell GmbH e o *Celmat* na Polónia pela BOWIL ambas estas ultimas para tratamento de feridas. (Klemm et al., 2018).

A disponibilização de alguns produtos com BC já se encontra, lentamente, a ser feita em Portugal por algumas empresas de distribuição, tal como a OralCareMedical que apresenta os produtos Suprasorb[®], apesar de não se verificar a sua utilização corrente. (“OldCare medical,” 2019)

Na tabela 2 encontram-se listados os principais estudos encontrados na literatura.

Tabela 2 - Aplicações biomédicas dos compósitos de celulose bacteriana. Adaptado de Picheth et al., (Picheth et al., 2017)

Aplicação	Conclusão	Referência
Armação de córnea	Compósitos de BC-Quitosano/CMC oferecem uma interface mais adequada para a adesão e proliferação do epitélio pigmentado da retina	(Dutton, 1991)
Cicatrização óssea	Nanocompósitos de BC – hidroxiapatita melhoram a adesão e diferenciação celular	(Mohan et al., 2012)
Córnea artificial	Compósito de BC/PVA na bioengenharia artificial de córnea e olho.	(Gonçalves et al., 2015)
Tratamento de feridas	Membranas de BC impregnadas com nanopartículas de Ag ⁰ apresentaram atividade antimicrobiana contra S. aureus e E. coli	(Eardley, Watts, & Clasper, 2012; Oshima, Taguchi, Ohe, & Baba, 2011)
Tratamento de feridas	Membrana de BC-Quitosano apresentaram taxas de epitelização superiores a BC ou Tegaderm [®]	(Tammelin, Saarinen, Österberg, & Laine, 2006)
Tratamento de feridas	Compósitos de BC-Ác. hialurônico (0,1%) apresentam maiores taxas de regeneração que BC ou gaze	(Wei, Yang, & Hong, 2011)
Tratamento de queimaduras	Membranas de BC aceleram a cicatrização de queimaduras de segundo grau e ausência de toxicidade hepática e renal em ratos	(Silveira et al., 2016)
Vasos sanguíneos artificiais	Matérias tubulares de BC foram usados como próteses para microvasos	(Schumann et al., 2009)
Excipiente	Excipiente de BC melhora a reologia e outros aspectos sensoriais, diminuição de surfactantes e aumento de permeabilidade de substâncias ativas e possível incorporação de novas substâncias	(Klemm et al., 2018)

4.3.1 Tratamento de Feridas e Reparação de Tecidos

A celulose bacteriana já demonstrou grandes vantagens no tratamento de feridas e regeneração de tecidos, pois a sua utilização acelera o processo de cicatrização. Devido à sua morfologia e características, e ainda pela existência de espaços vazios dentro da rede de celulose e ausência de dilatação, preenche as necessidades para utilização interna. (Ludwicka et al., 2016) Outro dos pontos fortes deste material é a facilidade de incorporação de princípios [ativos](#) relevantes, como referido anteriormente. Como pode ser observado na tabela 3, já foram realizados bastantes trabalhos exploratórios do desempenho da BC impregnada com fármacos para este tipo de aplicação biomédica.

Tabela 3 -Aplicações da BC na libertação de fármacos em feridas. Adaptado de Ullah et. al., (Portela et al., 2019; Ullah et al., 2016)

Propósito	Substâncias candidatas a terapêutica	Estratégia	Descrição do Estudo	Referência
Libertação de fármacos em feridas	Cloreto de Benzalcônio (BZK)	BC incorporada com BZK	Libertação prolongada de fármaco e atividade antimicrobiana	(Wei et al., 2011)
	Amoxicilina (AMX)	BC incorporada com AMX	Libertação de fármacos <i>in vitro</i> de dependentes de Glicerol e AMX	(Pavaloiu, Stoica, Stroescu, & Dobre, 2014)
	Ampicilina (AMP), Gentamicina (GM)	BC incorporada com AMP, GM	Boa capacidade de absorção de água, e libertação prolongada de fármaco	(Kaplan et al., 2014)
	GM	Ligado covalentemente à superfície de RGDC, BC modificada	Efeitos antimicrobianos sem efeito tóxico para os fibroblastos da pele	(Rouabhia et al., 2014)
	Tetraciclina	BC incorporada com o fármaco	Libertação do fármaco foi sustentada por irradiação por feixe de eletrões	(Stoica-Guzun, Stroescu, Tache, Zaharescu, & Grosu, 2007)
	Sulfadiazina de prata (SSD)	BC	Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> , biocompatibilidade de células epidérmicas humana, epitelização <i>in vivo</i> e atividade de cicatrização de feridas	(Luan et al., 2012; Wen et al., 2015)
	Polihexanida (PHMB)	BC	<i>In vitro</i> , inexistência de citotoxicidade ou hemólise Animais, inexistência de sensibilidade, potencial de irritação ou toxicidade sistémica ou aguda. <i>In vivo</i> , bom efeito antimicrobiano, promissor na cicatrização de feridas, elevada redução da dor.	(Serafica et al., 2010) (Eberlein et al., 2014)
	Quitosano	BC	Efeito antimicrobiano	(Ul-Islam, Khan, Khattak, & Park, 2013)
	Nanopartículas metálicas (ouro, prata, cobre, dióxido de titânio)	BC	Efeitos antimicrobianos	(Dobre & Stoica-Guzun, 2013; Khan, Ul-Islam, Khattak, Ullah, & Park, 2015; Pinto, Daina, Sadocco, Neto, & Trindade, 2013)
	Glucosamina/N-acetilglucosamina	BC incorporada com substâncias	Melhoria de propriedades mecânicas. Elevada capacidade de retenção de humidade e atividade antimicrobiana (bactérias gram negativas e positivas)	(Portela et al., 2019)
	Nanopartículas magnéticas	BC incorporada com nanopartículas	Melhoria na eficácia do tratamento de feridas crónicas	(Portela et al., 2019)
	Diversos Antibióticos	Bicamada de BC com diferentes densidades de fibra	Melhoria da libertação controlada de diferentes antibióticos no tratamento de infeções	(Portela et al., 2019)
	Ácido Acrílico	BC incorporada com substância	Promove a cicatrização mais rápida, melhora epitelização e proliferação de fibroblastos	(Portela et al., 2019)

As características da BC permitem que esta permaneça robusta e elástica, sem sofrer alterações com os movimentos. Adicionalmente, o facto de a água ser capaz de penetrar e sair da estrutura da celulose é essencial para manter os níveis de hidratação da ferida, ao mesmo

tempo que absorve o exsudado. (Portela et al., 2019) O controlo de humidade da ferida vai aumentar a velocidade de cicatrização, reduzir o risco de infeções, a dor e ainda impedir a adesão do adesivo à ferida. Considera-se que estas vantagens permitem também uma diminuição das despesas de saúde em geral (Portela et al., 2019)

Uma das áreas que domina esta utilização de membranas de BC é a aplicação em queimaduras, devido às características referidas, bem como à possibilidade de incorporação e libertação controlada de fármacos (analgésicos, regeneradores celulares etc.) (K.-Y. Lee et al., 2014; Ludwicka et al., 2016; Silva et al., 2014; Ullah et al., 2016)



Figura 12 - Aplicação in vivo de um hidrogel de celulose bacteriana numa queimadura. (Ludwicka et al., 2016)

4.3.2 Regeneração de Vasos Sanguíneos

A celulose bacteriana representa uma excelente opção para substituir materiais sintéticos, como o Teflon, Vinyon e a fibra sintética Dacron, que são utilizados atualmente na produção de vasos sanguíneos sintéticos. A BC apresenta um menor risco de formação de coágulos, o que faz desta opção uma abordagem inovadora para superar problemas resultantes de doenças vasculares, entre outras.(Ul-Islam et al., 2015; Wippermann et al., 2009)

A reparação/substituição de outros canais é também possível através da utilização de moldes de BC em diversas estruturas tubulares, tais como os ureteres, traqueia ou trato digestivo. (W. K. Czaja et al., 2007)

Um dos primeiros estudos realizados nesta área foi publicado por Klemm et al, em que foi implantada celulose em forma de tubos ocos em segmentos das artérias carótidas de ratos, visava especificamente a avaliação da compatibilidade da celulose bacteriana *in vivo*. (W. K. Czaja et al., 2007; Klemm, Schumann, Udhardt, & Marsch, 2001) No estudo realizado por Bäckdahl et al., onde partes de celulose bacteriana foram implantados em ratos, os implantes foram avaliados ao longo do tempo e, segundo os autores, não se verificou a existência de sinais microscópicos ou histológicos de inflamação. Também foi mencionado que não se observaram respostas inflamatórias crónicas, sendo que foi possível verificar a formação de novos vasos sanguíneos dentro e à volta da celulose implantada. (Bäckdahl et al., 2006; W. K. Czaja et al., 2007)

Num outro estudo, realizado por Schumann et al., um material baseado em BC foi implantado com sucesso nas artérias carótidas de ratos e porcos, mantendo-se estável e desobstruído por 3 meses, sendo que se verificou também, comparativamente com outros materiais, que a BC apresentava menor formação de trombina à superfície. (Schumann et al., 2009).

O desenvolvimento de novos compósitos mais hidrofílicos de celulose bacteriana seria uma excelente progressão na sua utilização em implantes de vasos sanguíneos ou revestimento de *stents* cardiovasculares, de forma a impedir a adesão bacteriana, ou na aplicabilidade como válvulas cardíacas. (Picheth et al., 2017)

Estes trabalhos demonstram que a BC é um excelente candidato para o desenvolvimento de biomateriais que podem servir de substitutos a diversas estruturas biológicas, como as referidas inicialmente, e com estudos mais aprofundados, possivelmente, aplicações noutras estruturas mais complexas surgirão.

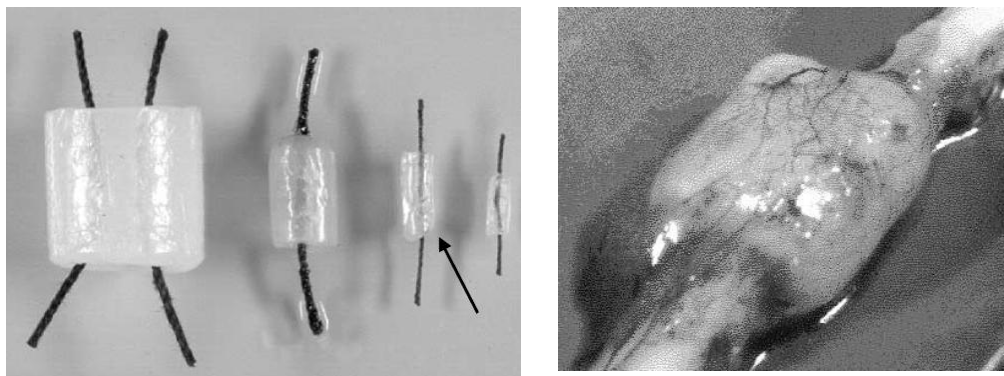


Figura 13 - Regeneração e substituição de vasos sanguíneos. Adaptado de Recouvreux. (Recouvreux, 2008)

4.3.3 Regeneração de Cartilagens e nervos periféricos

Contrariamente a outros tecidos, as cartilagens têm uma capacidade de regeneração mais limitada devido à sua natureza avascular, o que torna a reparação/substituição deste tecido um desafio e necessidade para a saúde clínica. (de Oliveira Barud et al., 2016; Tayeb, Amini, Ghasemi, & Tajvidi, 2018)

Necessitando os materiais para a regeneração deste tecido de ser, simultaneamente, resistentes, robustos, moldáveis e biodegradáveis, a BC é uma boa opção para a regeneração de tecidos como ossos, nervos, cartilagem entre outros, pois esta suporta o crescimento de vários tipos de células, como células endoteliais, do músculo liso e condrócitos, não exercendo nenhum efeito tóxico nestas células, e permitindo também a definição do formato do novo tecido. (UI-Islam et al., 2015)

Para a regeneração de cartilagens, nervos periféricos e outros tecidos semelhantes foram produzidos tubos de BC, semelhantes a cartilagem. Os implantes obtidos a partir destes tubos apresentavam excelentes propriedades, como a biocompatibilidade, moldabilidade, propriedades biofísicas e químicas que se ajustam completamente nas necessidades da reconstrução dos nervos periféricos, prevenindo a formação de neuromas, e ainda apresentando a acumulação de factores neurotróficos no interior que são essenciais para a regeneração dos nervos. (Fontana et al., 2017)

Num outro estudo foi desenvolvido um composto de BC com Poli(dimetilacrilamida) na forma de um gel em rede dupla que poderia ser utilizado como substituto de cartilagem. No entanto, uma limitação da BC é que as suas nanofibras formam uma malha densa dificultando a infiltração celular. Para contornar este obstáculo, foi indicado que é necessário

o uso de porogenos- compostos que contribuem para a formação de poros. (Ul-Islam et al., 2015)

Alguns exemplos de porogenos utilizados são a cera de parafina e as microesferas de gelatina. O primeiro mostrou permitir a adesão de células musculares dentro dos poros. As microesferas de gelatina, serviram simultaneamente como porogenos e agentes modificadores da superfície, aumentando a biocompatibilidade para além de permitir a proliferação e diferenciação das células na matriz que é um factor essencial para as aplicações na regeneração de tecidos. (Bäckdahl et al., 2006; Khan et al., 2018; Portela et al., 2019)

O estudo da BC como substituto de cartilagem mostrou que este material ultrapassa os compostos de alginato e plástico no que toca na migração e proliferação de condrócitos. (Ul-Islam et al., 2015) Num estudo feito por Svensson et. al., verificou-se que os níveis de proliferação dos condrócitos foram semelhantes aos dos substratos dos tecidos nativos, como do colagénio do tipo II, mantendo os condrócitos na sua forma diferenciada, ou seja, não se transformando em fibroblastos, e ainda possuindo as propriedades mecânicas essenciais para o desenvolvimento de cartilagem. (W. K. Czaja et al., 2007; Svensson, Nicklasson, Harrah, Panilaitis, & Kaplan, 2005)

Uma vez que as cartilagens estão sujeitas a degradação e desgaste devido a fricção, foram feitos estudos comparativos entre a BC e compostos plásticos e alginatos, que demonstraram que a BC apresenta valores mais baixos do coeficiente de fricção, o que faz com que tenha uma melhor preservação das superfícies de contacto. (de Oliveira Barud et al., 2016)

4.3.4 Libertação Prolongada de Fármacos e outros Ativos

A BC é vista como um material naturalmente promissor para novos meios de veiculação de fármacos devido a ser biodegradável, biocompatível, por ser de baixo custo e, principalmente, por ter a possível capacidade de melhorar a cinética na libertação desses princípios ativos, tendo vindo a aumentar ao longo da última década os estudos para aplicações farmacêuticas deste material. (Fontana et al., 2017; Klemm et al., 2018)

Por outro lado, a BC tem a capacidade de formar filmes macios, flexíveis e dobráveis, e também, devido à sua nanoestrutura tridimensional única, é capaz de conter elevadas quantidades de substâncias ativas (Fontana et al., 2017; Klemm et al., 2018)

Pode salientar-se outra das vantagens das membranas de BC em medicamentos para aplicação tópica, uma vez que podem ter a função simultânea de absorção de exsudado e adesão a zonas irregulares da pele ou mucosas. Adicionalmente, estes sistemas vão diminuir a perda de material devido ao contacto com as superfícies ou a roupa, que são uma das principais causas de falta de eficácia das formulações tópicas semissólidas, o tipo de formas que é normalmente utilizado. (Trovatti et al., 2011)

Já existem diversas técnicas de *upload* dos fármacos nas membranas baseadas em adsorção (em condições agitadas e estáticas), revestimento ou imersão para a celulose seca e semi-seca que são fáceis de realizar sem prejudicar a sua estabilidade e eficácia. (Klemm et al., 2018) Para fármacos de baixa estabilidade são preferíveis técnicas de incorporação de alta velocidade, que levam cerca de 15 minutos. As técnicas de adsorção levam entre 24-48 horas, o que condiciona muito a sua aplicação produção industrial. (Klemm et al., 2018)

O perfil típico da libertação de fármacos pela BNC, MFCs e CNCs é descrito como apresentando uma tendência bifásica, onde ocorre uma libertação inicial rápida nas primeiras horas seguida de uma libertação mais lenta durante até 72 horas. Este tipo de libertação é mais descrito para fármacos solúveis em água e pequenas moléculas, ainda não estando tão bem estabelecido para macromoléculas, péptidos e proteínas. (Klemm et al., 2018; Portela et al., 2019)

Algumas moléculas hidrofílicas, como por exemplo a iodopovidona, apresentaram uma libertação mais prolongada em BC devido á sua elevada massa molar. Klemm et al, dão como exemplo o caso da iodopovidona e da clorexidina, onde na fase inicial ocorreu a libertação de iodopovidona de apenas 46% em 8 horas em comparação com 67% de clorexidina. Adicionalmente, as condições de equilíbrio para a clorexidina foram atingidas após 24 horas enquanto que condições semelhantes para a iodopovidona foram notadas após 48 horas. (Klemm et al., 2018) Por outro lado, um dos principais desafios da libertação prolongada controlada de fármacos lipofílicos em BC é a sua incompatibilidade com o carácter hidrofílico da BC.

Já foram [desenvolvidas](#) estratégias para contornar os perfis típicos de libertação como as modificações químicas, estruturais e físicas da BC com a incorporação de revestimentos e matrizes. Estes permitem fortalecer a ligação com o fármaco e assim aumentar a estabilidade e prolongar a libertação, permitindo alargar esta tecnologia a um maior portfólio de princípios [ativos](#). (Klemm et al., 2018; Portela et al., 2019)

Por outro lado, com um suporte de celulose é possível fazer com que ocorra uma libertação controlada desencadeada por factores ambientais locais, como por exemplo pH, temperatura ou campos elétricos. Isto permite uma libertação de fármaco numa zona preferencial e com maior percentagem de libertação e consequente absorção pelo organismo. (Klemm et al., 2018; Portela et al., 2019)

Já existem várias referências na literatura a estudos com fármacos solúveis em água, pequenas macromoléculas, péptidos e proteínas incorporados em BNC, MFCs ou CNCs como listado anteriormente na tabela 3 e também incluídos abaixo na tabela 4. (Klemm et al., 2018; Trovatti et al., 2011) Embora a utilização atual mais comum da BC com libertação prolongada de fármacos seja a área de tratamento de feridas em libertação dérmica (tópica), também já foi reportada a possível aplicabilidade em sistemas transdérmicos em estudos com membranas impregnadas de lidocaína e ibuprofeno. (Silva et al., 2014; Trovatti et al., 2011)

A atividade antimicrobiana de antibióticos como a amoxicilina (AMX), gentamicina (GM) e ampicilina (AMP) em membranas de BC foi estudada por Pavaloiu et al. Este observou que não se registou uma libertação repentina de fármaco, e que foi libertado fármaco suficiente de forma prolongada para existir atividade antibacteriana contra algumas espécies mais comuns, como *P. aeruginosa*, *S. epidemidis*, *S. aureus*, *E. feacalis* e *E. coli*, o que mostra que este sistema pode ser viável para a aplicação de antibióticos em feridas. (Pavaloiu, Stoica, Stroescu, & Dobre, 2014)

Observa-se que continua a ser necessário o desenvolvimento de técnicas de libertação mais sofisticadas, tanto de libertação imediata como controlada, e de *upload* de fármacos lipofílicos, instáveis e de grande tamanho. (Klemm et al., 2018; Portela et al., 2019)

Tabela 4 - Aplicações da BC na libertação controlada de fármacos. Adaptado de Ullah et. al., (Klemm et al., 2018; Portela et al., 2019; Ullah et al., 2016)

Substâncias candidatas a terapêutica	Função	Estratégia	Descrição do estudo	Referência
Paracetamol	Analgésico/antiflogísticos	Comprimidos revestidos com BC	O filme flexível de BC conteve a libertação do fármaco	(Mohd Cairul Iqbal Mohd Amin, Abadi Gumah Abadi, Naveed Ahmad, 2012)
Teofilina	Antiasmático	Hidrogel baseado em BC	Menor libertação de fármaco em SGF do que SIF	(Mohd Amin, Ahmad, Pandey, & Jue Xin, 2014)
IbuNa	Analgésico/antiflogísticos	Hidrogel baseado em BC	Libertação dependente do pH	(Mohd Amin et al., 2014; Pavaiou, Stoica-Guzun, & Dobre, 2015)
Ibuprofeno	Analgésico/antiflogísticos	Hidrogel baseado em BC	Libertação de fármaco dependente de pH.	(X. Shi, Zheng, Wang, Lin, & Fan, 2014)
Propranolol Verapamil Metoprolol	Anti-hipertensor	Matriz de MIP	Transporte e libertação seletivo de S-Propranolol e outros anti-hipertensores	(Bodhibukkana et al., 2006)
BSA	Padrão de concentração de proteínas	Hidrogel baseado em BC	Desprovido de toxicidade. Proteção da BSA das condições gástricas. <i>In vitro</i> , Libertação sustentada de BSA, que foi estável após carregamento e libertação	(Ahmad, Amin, Mahali, Ismail, & Chuang, 2014)
BSA	Padrão de concentração de proteínas	BNC	Maior capacidade de carregamento de BSA, sendo que a integridade e bioatividade foi mantida após carregamento e libertação.	(Muller et al., 2006)
BSA	Padrão de concentração de proteínas	Hidrogel baseado em BC	Menor inchaço e libertação em pH ácido comparativamente a pH alcalino	(Mohd Amin, Ahmad, Halib, & Ahmad, 2012)
Octenidina Poihexanida Iodopovidona	Antissépticos	Incorporação em BC	Demonstram elevado potencial no tratamento de feridas com libertação controlada de fármaco	(Moritz et al., 2014; Wiegand et al., 2015)
Lidocaína Procaina	Anestésicos local	Incorporação em BC	Libertação mais controlada do que os meios já utilizados	(Akhlaghi, Berry, & Tam, 2013; Trovatti et al., 2011)
Tetraciclina Gentamicina Ampicilina	Antibióticos	Incorporação em BC	Libertação de fármaco, biocompatibilidade e prevenção/tratamento de infeções	(Kaplan et al., 2014; Shao et al., 2016)
Doxorrubicina Paclitaxel	Citostáticos	Incorporação em BC	Libertação dos fármacos ao longo de vários dias e demonstra eficácia e potencial	(Letchford et al., 2011; Müller et al., 2013)

4.3.5 Engenharia de Tecidos

A engenharia de tecidos é uma técnica *in vitro* que permite a produção de materiais que possibilitam a mimetização da matriz extracelular de tecidos. (W. K. Czaja et al., 2007) Esta técnica apresenta a possibilidade de incorporar células do tecido pretendido e fazer com que o material adquira a estrutura 3D adequada, podendo posteriormente ser implantado no local afectado. Assim, pode atuar como um tecido ou órgão de substituição, sendo, por exemplo, uma opção viável para a substituição de pele gravemente queimada ou feridas crónicas não cicatrizantes como as úlceras. (W. K. Czaja et al., 2007)

A engenharia de tecidos vai um pouco ao encontro de aplicações da BC anteriormente referidas, como vasos sanguíneos artificiais, cartilagens artificiais, mas não estando limitada a

estes. Outros tecidos possíveis são a córnea, osso, próteses de válvulas cardíacas, implante de meniscos e pele artificial. (Ullah et al., 2016)

O foco atual da engenharia de tecidos é a tentativa de combinação de terapia baseada em células e de factores de crescimento e promoção da regeneração de diversos defeitos nos tecidos. (Ludwicka et al., 2016) A engenharia de tecidos oferece um vasto leque de possibilidades para substituição de tecido ósseo, que é o segundo tecido mais transplantado a seguir ao sangue. Sendo um dos elementos chave deste tecido o suporte tridimensional e a porosidade que permitem a disseminação, proliferação, migração, fixação e diferenciação das células, e sabendo que são características apresentadas pela BC, é facilmente entendível o elevado potencial deste material nesta área. (Zaborowska et al., 2010) Acresce que a porosidade da BC pode ser alterada dependendo da fonte de carbono utilizada, tempo de cultura e volume inoculado. (Rajwade, Paknikar, & Kumbhar, 2015) Num estudo destinado a comprovar este aspecto, verificou-se que as membranas de BC liofilizadas apresentaram uma distribuição dos poros mais uniforme e porosidade mais elevada que a seca ao ar quente. (Rajwade et al., 2015)

A BC já demonstrou por numerosas vezes ser biocompatível, isto é, estar em contacto com a pele sem causar efeitos alérgicos ou tóxicos, com vários tecidos e estruturas, como osso e hepatócitos. (W. K. Czaja et al., 2007) Foram realizados estudos em que a BC impregnada de antibióticos foi incorporada em cimento ósseo prevenindo a fractura e compressão. Esta combinação mostra-se relevante clinicamente quando elevados níveis de antibiótico são necessário, como por exemplo na colocação de parafusos cirúrgicos ou placas de modo a evitar infeções. No trabalho apresentado por Ullah et al, foram utilizados compostos de BC incorporados com 3 substâncias, gentamicina, vancomicina e BMP2 e verificou que após a sua utilização onde são implantados cirurgicamente juntamente com outros tecidos ou implantes metálicos, como parafusos evitando alguns efeitos secundários comuns como infeções. O BMP2 foi usado com o intuito de direcionar a formação óssea para uma forma desejada, utilizado como matriz e aumenta o número de fibroblastos e diferenciação, aumentando assim a velocidade de regeneração óssea, enquanto que os antibióticos referidos previnem infeções, diminuindo a frangibilidade e compressão em fraturas ósseas. (Ullah et al., 2016)(Ullah et al., 2016)

Apesar de todas as possíveis aplicações já testadas da BC a sua utilização continuada ainda necessita de alguns avanços e estudos em diversas áreas, nomeadamente a síntese desta membranas necessita de ser optimizada a nível industrial. (Klemm et al., 2018)

4.4 Excipiente de comprimidos

Como já exposto anteriormente, a celulose bacteriana é um biopolímero não tóxico, biocompatível e comestível, com um vasto leque de aplicações em diversas áreas.

Na área de formulação de medicamentos a utilização das diversas celuloses, tais como nano e microceluloses, assenta na demonstração da sua eficácia como excipiente de formas sólidas orais com função de aglutinante, revestimento, matriz de comprimidos ou no enchimento de cápsulas. (Klemm et al., 2018) A BC com as suas características únicas demonstrou que comparativamente à celulose microcristalina apresenta vantagens, tais como melhor fluidez, fácil fragmentação de partículas, rearranjo com menor carga de compressão, maior resistência à tração, e ainda o facto de ser possível alterar a velocidade de libertação do fármaco alterando a sua porosidade. Assim, a nível geral melhora o processamento de formulações de comprimidos e cápsulas. (Klemm et al., 2018; Ludwicka et al., 2016)

A principal aplicação da BC em comprimidos é como revestimento e para obtenção de libertação prolongada, dadas as suas excelentes propriedades de formação de filme. Apresenta também a vantagem de poder ser esterilizada sem a alteração nas suas propriedades e estrutura. (Mohite & Patil, 2014)

A fermentação de BC com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) produz HPMC-BC (HBC) que pode potenciar a hidratação e absorção de pequenas moléculas. Este composto pode ser utilizado em comprimidos uma vez que a HPMC já é um excipiente bem estabelecido e as suas propriedades apresentam várias semelhanças com esta. (Abeer et al., 2014)

Através de liofilização é possível produzir um pó de BC, que quando comparado com a celulose microcristalina comercializada, apresenta melhor fluidez, retenção de água e estabilidade térmica e sendo por isso apresentado como tendo um futuro promissor como excipiente para diversas formulas farmacêuticas. (Fontana et al., 2017)

No entanto, apesar de já existir alguma investigação das propriedades e utilizações da BC na formulação de medicamentos, a consolidação da sua utilização como excipiente ainda necessita de mais estudos.

5. Biocompatibilidade da BC

Segundo a FDA, biocompatibilidade é definida como “capacidade de um material/dispositivo de executar uma resposta adequada no hospedeiro numa situação específica”. (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2016) Dada esta definição, é esperado de um material biocompatível que exerça a função desejada para o tratamento médico com inexistência de efeitos indesejáveis tanto a nível local como sistémico. (Hua, 2015)

Para um material ser considerado biocompatível deve apresentar vários requisitos, sendo um dos primeiros factores decisivos o facto de não induzir uma resposta inflamatória. O estudo de biocompatibilidade inclui testes relacionados com citotoxicidade, sensibilização, genotoxicidade e carcinogenicidade entre outros. (Portela et al., 2019) A BC apresenta potencial de biocompatibilidade devido à sua estrutura nanofibrilada, pureza e por permitir que células hospedeiras adiram e proliferem. Existem estudos *in vitro* e *in vivo* da BC e dos seus compósitos, no entanto os ensaios em humanos ainda são raros. (Portela et al., 2019)

Como já referido a BC é um material com elevada pureza, devido a ausência de hemicelulose e lignina (Ludwicka et al., 2016) e a sua biocompatibilidade tem sido extensamente estudada. Estudos *in vivo* revelaram a inexistência de reação a corpos externos, ausência de cápsulas fibróticas e células gigantes, não ocorrendo processos inflamatórios na utilização de BC em implantes ou adesivos. Também se mostrou ser hemocompatível, através do estudo do tempo de recalcificação do plasma e da coagulação. No entanto, no estudo realizado por Bodin et al. verificou-se uma resposta do sistema imunitário, pelo que estudos sistemáticos devem ser feitos para estabelecer se existe ou não uma correlação entre essa resposta e a presença da celulose bacteriana no organismo. (Bodin et al., 2007; Ludwicka et al., 2016)

Noutros estudos *in vivo*, realizados por Grobelski et al. e Ahrem et al., observou-se que implantes de BC se encontravam envolvidos na formação de tecido mais espesso, que progressivamente passou a tecido conjuntivo, o que promoveu a rápida vascularização com inexistência de uma resposta citotóxica das células, e que esta permitia a difusão de nutrientes e de outros componentes da matriz extracelular ao mesmo tempo que os canais formados permitiam a migração de células (Ahrem et al., 2014; Grobelski et al., 2014; Ludwicka et al., 2016)

Existe uma preocupação na utilização de implantes de BC que é a presença de endotoxinas provenientes de resíduos da parede celular bacteriana. No entanto, segundo o estudo de Bodin et al., o nível de endotoxinas presentes numa cultura realizada segundo o protocolo da FDA, é de 0.1 unidades de endotoxinas (EU mL⁻¹), sendo que a quantidade aprovada pela FDA para dispositivos médicos como a celulose bacteriana é de 0.5 EU mL⁻¹. (Bodin et al., 2007; U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2012)

No entanto, a BC demonstra um factor limitante essencial no que toca a biocompatibilidade, uma vez que não é degradada pelas enzimas presentes no organismo humano. Isto faz deste factor uma barreira a ser ultrapassada para permitir que a BC seja mais amplamente utilizada como um material molde na engenharia de tecidos. Mesmo assim, e comparando as suas vantagens e desvantagens com as de outros materiais, ainda se mostra como uma excelente opção para a substituição e reparação de tecidos/estruturas.(Fontana et al., 2017; Klemm et al., 2018)

Um dos inconvenientes que também foi apontado na utilização biomédica da BC é não apresentar uma atividade antimicrobiana de modo a prevenir infeções. Assim, é necessário estudar a possibilidade de adição de elementos bactericidas, sendo o mais investigado até agora a prata. (de Oliveira Barud et al., 2016)

6. Produtos e patentes baseadas na celulose bacteriana

Já existe um elevado numero de patentes para aplicações de celulose bacteriana sendo que uma das mais antigas remonta ao ano de 1980 pela Johnson & Johnson. A celulose bacteriana foi aprovada pela FDA em 1992 para diversos usos clínicos (Abeer et al., 2014), existindo também um largo leque de patentes para aplicações da BC, como se pode verificar nas tabelas 7 e 8 No entanto apesar das vantagens da BC para melhoria de funções específicas, tais como a velocidade de tratamento, propriedades antibacterianas, proliferação e adesão celular, capacidade de absorção de exsudado, entre outras, ainda não existe uma grande disseminação de produtos baseados na celulose bacteriana no mercado. (Portela et al., 2019)

Tabela 5 - Produtos médicos e cosméticos de nanocelulose bacteriana disponíveis comercialmente. Adaptado de Ludwicka et. al., (Klemm et al., 2018; Ludwicka et al., 2016; Portela et al., 2019)

Nome do Produto	Aplicação Médica	País	Referência
BASYC [®]	Vasos sanguíneos artificiais	Alemanha	(“Polymet-Jena : nanocellulose,” 2005)
BioFill [®]	Substituto temporário para a pele humana	Brasil	(Czaja, Krystynowicz, Bielecki, & Brown, 2006)
BioProcess [®]	Transplante de pele, tratamento de queimaduras de 3º grau e úlceras	Brasil	(Czaja et al., 2006)
CELMAT [®] feridas/olhos/cara	Material de penso hidratante	Polónia	(“Bowil Biotech,” 2014)
CELMAT [®] feridas/olhos/cara H	Material de penso hidratante, contendo hialuronato de sódio	Polónia	(“Bowil Biotech,” 2014)
CELMAT [®] feridas/olhos/cara P	Material de penso hidratante e antisséptico contem polihexanida	Polónia	(“Bowil Biotech,” 2014)
DermaFill [™]	Material de penso translúcido	EUA	(Cellulose sollutions, 2001)
Gengiflex [®]	Faixa para feridas dentárias	Brasil	(Czaja et al., 2006)
NexFill [®]	Faixas secas para feridas e queimaduras	Brasil	(Czaja et al., 2006)
Securian [®]	Malha cirúrgica macro-porosa	EUA	(Serafica, Mormino, Oster, Lentz, & Koehler, 2010)
Suprasorb [®] X + PHMB	Material de penso para tratamento de feridas leves a moderadamente exsudativas em risco de infecção ou infectadas. Contem 0.3% de polihexametileno biguanida	Alemanha	(Lohmann-rauscher, 1998)
Suprasorb [®] X	Material de penso tratamento de feridas leves e moderadamente exsudativas e não infetadas	Alemanha	(Lohmann-rauscher, 1998)
SyntheCel [®]	Dispositivo de substituição Dura	EUA	(Damien, Beam, Oster, Wright, & Serafica, 2009)
Membracel [®]	Substituto temporário da pele para úlceras, queimaduras e lacerações.	Brasil	(Portela, Leal, Almeida, & Sobral, 2019)
xCell [®]	Tratamento de feridas para úlceras venosas, alívio de dor e aceleração da granulação	EUA	(Klemm et al., 2018; Portela et al., 2019)
Nanoderm [™] e Nanoderm [™] Ag	Prevenção de infecções devido a ação antimicrobiana	Canadá	(Portela et al., 2019)

Destacam-se alguns produtos mencionados na tabela 7, como o compósito de BC com polihexametileno biguanida (PHMB) (Suprasorb X + PHMB). A empresa Biofill oferece diversos produtos baseados em celulose bacteriana, tal como; 1) *Biofill* que pode ser utilizado

como substituto de pele temporária para queimaduras ,que permite a redução da dor, infeção e tempo de tratamento; 2) *Bioprocess* usado para tratamento de úlceras e queimaduras com propriedades antibacterianas e aumento da velocidade de cicatrização; 3) *Gengiflex* para implantes e favorecendo a recuperação de tecido periodontal reduzindo resposta inflamatória de alguns passos cirúrgicos.(Picheth et al., 2017; Portela et al., 2019)

Noutra área bastante distinta de aplicação, na Europa, mais concretamente em Portugal pela empresa Satisfibre, S.A, foi solicitado uma autorização para introdução no mercado de uma suspensão aquosa de BC para consumo humano como um ingrediente alimentar, em que a sua utilização visa um largo leque de alimentos, tais como, carne e produtos a base de carne, leite, lacticínios, sumo de frutas e legumes, gelados e produtos de padaria. A concentração de BC no produto final pode variar de 2% a 20%.

Tabela 6 – Patentes de produtos baseados em celulose bacteriana. Adaptado de Rajwade et al., (Rajwade et al., 2015)

Aplicações	Produto	Referência
Dura-máter artificial	Celulose bacteriana	(Liu, Liu, Jiang, & Zhang, 2011)
	Álcool Polivinílico – BC artificial	(Ma, Wang, Guan, & Wang, 2010)
Vasos sanguíneos artificiais	Membrana composta de CMC-BC	(Cao et al., 2009)
	Tubo oco de BC	(Yamanaka, Ono, Watanabe, Kusakabe, & Suzuki, 1990)
Enxerto de pele artificial	Filme de BC	(Farah, 1990)
Reparação de pele	Filme de BC	(Yang, L, He, Zhou, & Yu, 2010)
	Compósito de BC-colagénio	(Zheng et al., 2012)
	Membrana de BC-prata	(Wang, Sun, He, & Yang, 2011)
	Membranas de BC carregadas com partículas fotocatalíticas	(Limaye, Subramanian, Evans, & O'Neill, 2009)
Tratamento de Feridas	Compositos de BC-ác hialuronico- nano prata	(Wang et al., 2011)
	BC carregada com liquido	(Johnson and Johnson, 1980)
Reparação de tecido ósseo e conjuntivo	Compósitos reabsorvíveis de BC, colagénio e hidroxiapatite	(Saska et al., 2011)
Reparação tecido ósseo	BC modificada com hidroxiapatite	(Z. Lin & Zhang, 2009)
Matrix esqueleto	Membrana de BC	(Yin et al., 2011)
Membrana anticoagulante	Compósito de BC-heparina	(Y. Wan et al., 2009)
Implantes <i>In vivo</i>	BC desidratada com solvente	(Oster et al., 2003)
Substituição de tecidos moles e dispositivos médicos	Nano compósitos de BC com álcool Polivinílico	(W. Wan & Millon, 2005)
Aplicações limpeza pessoal	Rede de BC, polímero catiônico	(Heath, Coffindaffer, Kyte, Smith, & McConaughy, 2011)
Mascara facial de filtragem de ar	Nanocelulose bacteriana com prata	(C. Zhong, 2011)
Mascara antibacteriana	BC e compósitos de prata	(Nakamura & Nakamura, 2011)

7. Perspectivas futuras para as aplicações biomédicas da celulose bacteriana

A BC é um biopolímero conhecido há varias décadas, mas apenas recentemente com o interesse crescente em nanotecnologia e nanomateriais, e devido às suas propriedades únicas, renasceu o interesse no seu estudo e desenvolvimento. As suas características mais notáveis são, principalmente, ter uma fonte natural e renovável, ser biocompatível ter baixa densidade, alta força e rigidez, e baixa expansão térmica. (Charreau, Foresti, & Vazquez, 2013)

Apesar da BC ter diversas aplicações em varias áreas como o sector alimentar, neste e noutros sectores ainda existem muitas dificuldades a serem ultrapassadas, tais como, 1) Melhorar a ainda mais o rendimento; 2) Aumentar a qualidade; 3) Diminuir o preço de produção em larga escala; 4) Explorar novas técnicas e meios de produção. (Z. Shi et al., 2014)

A viabilidade da utilização da BC depende principalmente da produção, onde existe a necessidade de escolha de diversos elementos que vão influenciar o produto final da celulose. Uma cultura por agitação produz uma celulose com uma rede 3-D e ramificada enquanto que a cultura estática produz uma celulose normal com uma estrutura lamelar e uma rede menor. A principal vantagem da cultura agitada é a prevenção de heterogeneidade da cultura, no entanto, o seu custo energético é elevado, sendo fácil compreender que o futuro da BC obriga ao desenvolvimento de novos métodos e modificação genética das estirpes produtoras de BC, de modo a diminuir custos de produção em geral. (Keshk & El-Kott, 2017)

Neste contexto, a impressão 3-D utilizando a celulose bacteriana apresenta um futuro bastante promissor, uma vez que permite a impressão de qualquer estrutura/formato desejado e ao mesmo tempo diminuir custos. Já existem diversos artigos que reportam o desenvolvimento e investigação na impressão de compósitos utilizando BC. Schaffner et. al., referem que desenvolveram uma plataforma de impressão 3-D que permite o fabrico de estruturas complexas com controlo total sobre a estrutura, concentração, localização e forma do complexo impresso. (Schaffner, Rühs, Coulter, Kilcher, & Studart, 2017)

Um outro caminho que o desenvolvimento da investigação e utilização da celulose bacteriana pode seguir é o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras. Uma área promissora é a da substituição hormonal, em casos como implantes de contraceptivos, estimulantes de libido ou até eventualmente de tiroide, caso os estudos se mostrem viáveis

uma vez que esta terapêutica tem que ser regularmente revista. Outra possível aplicação é a em casos de dor crónica ou inflamações, onde pequenos emplastros/implantes de compósitos de BC com anti-inflamatórios/analgésicos podem ser usados por exemplo na dor ciática e gota.

A área das terapias direcionadas pode também ser relevante, nomeadamente em terapia oncológica, uma vez que já foi descrita por Letchford et. al., e por Müller et. al., a incorporação de doxorrubicina e paclitaxel em BC, ambos fármacos amplamente utilizados em tratamento de quimiotereapia. (Letchford et al., 2011; Müller et al., 2013) Um exemplo seria o dos casos em que o cancro não fosse ressecável e/ou já existisse invasão vascular, como é o exemplo de cancro na cabeça do pâncreas. Neste muitas vezes os sintomas e o seu diagnóstico são feitos muito tardiamente, uma vez que só apresenta sintomas já em estádios avançados (estadio III e IV). Folhas de BC impregnadas com fármacos antitumorais poderiam ser cirurgicamente colocadas a cobrir o tumor de forma a fazer uma libertação prolongada dos fármacos e permitindo uma terapêutica direcionada, podendo por sua vez diminuir os efeitos secundários indesejados da quimioterapia e eventualmente permitir a remoção do tumor, no melhor dos cenários.

Em resumo, devido ao seu já provado elevado valor como material funcional, para o desenvolvimento de novas e vastas aplicações de BC o caminho a seguir será a melhoria das propriedades, redução de custos e o delinear de processos de fabrico industrial mais adequados. (de Oliveira Barud et al., 2016)

8. Conclusão

Nos últimos anos tem sido realizadas extensas investigações e desenvolvimentos nas técnicas de culturas de BC, permitindo o controlo das condições da produção, permitindo eventualmente a produção de matérias de elevada qualidade e elevando o leque de utilizações possíveis para a celulose bacteriana. (Klemm et al., 2018)

Como exposto anteriormente, a BC tem utilizações em 3 sectores distintos; 1) Sector alimentar- como aditivo de baixa calorias, espessante, estabilizador e modificador de textura, por exemplo; 2) Sector biomédico- inclui a utilização como excipiente e revestimento de dispositivos médicos; 3) Sector técnico- é uma área com um aumento de interesse devido as grandes possibilidades como células de combustível, membranas de condutividade elétrica transparentes e flexíveis para ecrãs planos, telemóveis/*smartphones*, *tablets*, entre outros, películas de vibração de microfones, aparelhagens, colunas e células de armazenamento de energia. (Klemm et al., 2018)

A nata de coco, que é uma sobremesa muito popular em países asiáticos, é considerado o primeiro produto comercializado de celulose bacteriana. A BC demonstra potencial para substituir as atuais celulosas utilizadas na indústria alimentar, sendo que existem esforços para desenvolver uma nova geração de materiais sofisticados inovadores de fontes naturais. (Klemm et al., 2018) A aplicação de BC em produtos alimentares mostrou oferecer ainda uma ampla variedade de vantagens para a saúde como a redução de factores de risco de doenças crónicas, como obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, uma vez que pode ser utilizado como substituto da gordura em produtos emulsionados de carne, espessante e gelificante em diversas confeções. (Fontana et al., 2017; Ludwicka et al., 2016)

Na área biomédica a sua principal utilização é em dermocosmética, nomeadamente em máscaras e emplastros, e como material de penso e regeneração de feridas. A combinação de terapia celular com a incorporação de factores de crescimento para o tratamento de várias imperfeições em tecidos, tem sido outra das áreas com maior concentração, esforço e desenvolvimento. No entanto os avanços nesta área têm-se focado em matérias transportadoras no cultivo de células, encapsulação de células/imobilização de enzimas e revestimento de dispositivos médicos sendo que tem sido reportados muitos implantes de tecidos moles e regeneração óssea. (Klemm et al., 2018)

No que a grande maioria dos autores concorda é que a celulose bacteriana, e os seus compósitos, são um material muito promissor para diversas áreas, onde os pontos em que é

necessário maior foco são o desenvolvimento de novos compósitos com diferentes partículas, novos meios de produção, nomeadamente reatores, modos de aumentar a escala de produção, diminuição dos custos de produção, além de mais investigação *in vitro/in vivo* sobre a eficácia e segurança. Estes factores explicam a actual escassez de produtos no mercado com este material.

Referências Bibliográficas

- Abeer, M. M., Mohd Amin, M. C. I., & Martin, C. (2014). A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: Their biochemistry, current approaches and future prospects. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/jphp.12234>
- Ahmad, N., Amin, M. C. I. M., Mahali, S. M., Ismail, I., & Chuang, V. T. G. (2014). Biocompatible and mucoadhesive bacterial cellulose-g-poly(acrylic acid) hydrogels for oral protein delivery. *Molecular Pharmaceutics*, *11*(11), 4130–4142. <https://doi.org/10.1021/mp5003015>
- Ahrem, H., Pretzel, D., Endres, M., Conrad, D., Courseau, J., Müller, H., ... Kinne, R. W. (2014). Laser-structured bacterial nanocellulose hydrogels support ingrowth and differentiation of chondrocytes and show potential as cartilage implants. *Acta Biomaterialia*, *10*(3), 1341–1353. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.004>
- Akhlaghi, S. P., Berry, R. C., & Tam, K. C. (2013). Surface modification of cellulose nanocrystal with chitosan oligosaccharide for drug delivery applications. *Cellulose*, *20*(4), 1747–1764. <https://doi.org/10.1007/s10570-013-9954-y>
- Almeida, I. F., Pereira, T., Silva, N. H. C. S., Gomes, F. P., Silvestre, A. J. D., Freire, C. S. R., ... Costa, P. C. (2014). Bacterial cellulose membranes as drug delivery systems: An in vivo skin compatibility study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *86*(3), 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.08.008>
- Aramwit, P., & Bang, N. (2014). The characteristics of bacterial nanocellulose gel releasing silk sericin for facial treatment. *BMC Biotechnology*, *14*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12896-014-0104-x>
- Bäckdahl, H., Helenius, G., Bodin, A., Nannmark, U., Johansson, B. R., Risberg, B., & Gatenholm, P. (2006). Mechanical properties of bacterial cellulose and interactions with smooth muscle cells. *Biomaterials*, *27*(9), 2141–2149. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.10.026>
- Bodhibukkana, C., Srichana, T., Kaewnopparat, S., Tangthong, N., Bouking, P., Martin, G. P., & Suedee, R. (2006). Composite membrane of bacterially-derived cellulose and molecularly imprinted polymer for use as a transdermal enantioselective controlled-release system of racemic propranolol. *Journal of Controlled Release*, *113*(1), 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.03.007>
- Bodin, A., Ahrenstedt, L., Fink, H., Brumer, H., Risberg, B., & Gatenholm, P. (2007).

- Modification of Nanocellulose with a Xyloglucan–RGD Conjugate Enhances Adhesion and Proliferation of Endothelial Cells: Implications for Tissue Engineering. *Biomacromolecules*, 8(12), 3697–3704. <https://doi.org/10.1021/bm070343q>
- Boonme, P., Amnuakit, Chusit, & Raknam. (2011). Effects of a cellulose mask synthesized by a bacterium on facial skin characteristics and user satisfaction. *Medical Devices: Evidence and Research*, 77. <https://doi.org/10.2147/mder.s20935>
- Bowil Biotech. (2014). Retrieved April 4, 2019, from <https://bowil.pl/en/>
- Brandes, R., Carminatti, C., Mikowski, A., Al-Qureshi, H., & Recouvreur, D. (2017). A Mini-Review on the Progress of Spherical Bacterial Cellulose Production. *Journal of Nano Research*, 45, 142–154. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/JNanoR.45.142>
- Brown, A. J. (1886). XLIII.—On an acetic ferment which forms cellulose. *J. Chem. Soc., Trans.*, 49, 432–439. <https://doi.org/10.1039/CT8864900432>
- Campano, C., Balea, A., Blanco, A., & Negro, C. (2016). Enhancement of the fermentation process and properties of bacterial cellulose: a review. *Cellulose*, 23(1), 57–91. <https://doi.org/10.1007/s10570-015-0802-0>
- Cao, X., Du, J., Lin, Q., Feng, Y., Wang, X., & Wu, Z. (2009). Preparation of carboxymethyl cellulose-bacterial cellulose composite membranes for blood purification. China: Patente CN200910126692.3.
- Cellulose solutions. (2001). Dermafill - Cellulose Membrane Dressing - Xylinum Cellulose. Consultado a 4 de Abril, 2019, em <http://www.dermafill.com/>
- Charreau, H., Foresti, M. L., & Vazquez, A. (2013). Nanocellulose patents trends: a comprehensive review on patents on cellulose nanocrystals, microfibrillated and bacterial cellulose. *Recent Patents on Nanotechnology*, 7(1), 56–80. Consultado em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22747719>
- Cheng, K., Catchmark, J. M., & Demirci, A. (2009). Enhanced production of bacterial cellulose by using a biofilm reactor and its material property analysis. *Journal of Biological Engineering*, 3(1), 12. <https://doi.org/10.1186/1754-1611-3-12>
- Czaja, W. K., Young, D. J., Kawecki, M., & Brown, R. M. (2007). The future prospects of microbial cellulose in biomedical applications. *Biomacromolecules*, 8(1), 1–12. <https://doi.org/10.1021/bm060620d>
- Czaja, W., Krystynowicz, A., Bielecki, S., & Brown, R. M. (2006). Microbial cellulose - The natural power to heal wounds. *Biomaterials*, 27(2), 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.07.035>

- Damien, C. J., Beam, H. A., Oster, G. A., Wright, F. S., & Serafica, G. (2009). Process for Producing a Dura Substitute. USA: US 7510725 B2.
- de Oliveira Barud, H. G., da Silva, R. R., da Silva Barud, H., Tercjak, A., Gutierrez, J., Lustri, W. R., ... Ribeiro, S. J. L. (2016). A multipurpose natural and renewable polymer in medical applications: Bacterial cellulose. *Carbohydrate Polymers*, 153, 406–420. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.059>
- Diana, M., & Zanoti, U. (2017). *Membranas de Celulose Bacteriana com anti-inflamatório Ibuprofeno para o tratamento de feridas crônicas*. UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA.
- Dobre, M. L., & Stoica-Guzun, A. (2013). Antimicrobial ag-polyvinyl alcohol-bacterial cellulose composite films. *Journal of Biobased Materials and Bioenergy*, 7(1), 157–162. <https://doi.org/10.1166/jbmb.2013.1272>
- Dutton, J. J. (1991). Coralline Hydroxyapatite as an Ocular Implant. *Ophthalmology*, 98(3), 370–377. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(91\)32304-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(91)32304-2)
- Eardley, W. G. P., Watts, S. A., & Clasper, J. C. (2012). Extremity Trauma, Dressings, and Wound Infection. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 11(3), 201–212. <https://doi.org/10.1177/1534734612457028>
- Eberlein, T., Haemmerle, G., Signer, M., Gruber-Moesenbacher, U., Traber, J., Mittlboeck, M., ... Strohal, R. (2014). Comparison of PHMB-containing dressing and silver dressings in patients with critically colonised or locally infected wounds. *Journal of Wound Care*, 21(1), 12–20. <https://doi.org/10.12968/jowc.2012.21.1.12>
- Farah, L. (1990). Process for the preparation of cellulose film, cellulose film produced thereby, artificial skin graft and its use. EUA: Patente 4912049.
- Fontana, J. D., Koop, H. S., Tiboni, M., Grzybowski, A., Pereira, A., Kruger, C. D., ... Wielewski, L. P. (2017). New Insights on Bacterial Cellulose. In *Food Biosynthesis* (pp. 213–249). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811372-1.00007-5>
- Food Safety Authority of Ireland (FSAI). (2017). *1 November 2017 - Food Safety Authority of Ireland* (Vol. 2). Consultado em https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Science_and_Health/Novel_Foods/Applications/Safety_assessment_of_Hydrofibre.pdf
- Fu, L., Zhang, J., & Yang, G. (2013). Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair. *Carbohydrate Polymers*, 92(2), 1432–1442. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.10.071>

- George, J., & S N, S. (2015). Cellulose nanocrystals: synthesis, functional properties, and applications. *Nanotechnology, Science and Applications*, 8, 45. <https://doi.org/10.2147/NSA.S64386>
- Gonçalves, S., Padrão, J., Rodrigues, I. P., Silva, J. P., Sencadas, V., Lanceros-Mendez, S., ... Rodrigues, L. R. (2015). Bacterial Cellulose As a Support for the Growth of Retinal Pigment Epithelium. *Biomacromolecules*, 16(4), 1341–1351. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5b00129>
- Grobelski, B., Wach, R. A., Adamus, A., Olejnik, A. K., Kowalska-Ludwicka, K., Kolodziejczyk, M., ... Pasieka, Z. (2014). Biocompatibility of Modified Bionanocellulose and Porous Poly(ϵ -caprolactone) Biomaterials. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 63(10), 518–526. <https://doi.org/10.1080/00914037.2013.854223>
- Hasan, N., Biak, D. R. A., & Kamarudin, S. (2016). Application of Bacterial Cellulose (BC) in Natural Facial Scrub. *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*, 2(4), 272. <https://doi.org/10.18517/ijaseit.2.4.201>
- Heath, B., Coffindaffer, T., Kyte, I. K., Smith, I. E., & McConaughy, S. (2012). Personal cleansing compositions comprising a bacterial cellulose network and cationic polymer. USA: Patente US 8097574 B2.
- Heath, B., Coffindaffer, T., Kyte, K., Smith, E., & McConaughy, S. (2011). Personal cleansing compositions comprising a bacterial cellulose network and cationic polymer. EUA: Patente 2011/0039744 A1.
- Hestrin, S., & Schramm, M. (1954). Synthesis of cellulose by *Acetobacter xylinum* . 2. Preparation of freeze-dried cells capable of polymerizing glucose to cellulose. *Biochemical Journal*, 58(2), 345–352. <https://doi.org/10.1042/bj0580345>
- Hua, K. A. I. (2015). *Nanocellulose for Biomedical Applications*.
- Johnson and Johnson. (1980). Microbial polysaccharide articles and methods of production. EUA: Patente 4,655,758.
- Kaplan, E., Ince, T., Yorulmaz, E., Yener, F., Harputlu, E., & Laçin, N. T. (2014). Controlled Delivery of Ampicillin and Gentamycin from Cellulose Hydrogels and Their Antibacterial Efficiency. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 4(7), 543–549. <https://doi.org/10.1166/jbt.2014.1198>
- Keshk, S. M., & El-Kott, A. F. (2017). Natural bacterial biodegradable medical polymers. In *Science and Principles of Biodegradable and Bioresorbable Medical Polymers* (pp. 295–

- 319). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100372-5.00010-6>
- Khalid, A., Khan, R., Ul-Islam, M., Khan, T., & Wahid, F. (2017). Bacterial cellulose-zinc oxide nanocomposites as a novel dressing system for burn wounds. *Carbohydrate Polymers*, 164, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.061>
- Khan, S., Ul-Islam, M., Ikram, M., Islam, S. U., Ullah, M. W., Israr, M., ... Park, J. K. (2018). Preparation and structural characterization of surface modified microporous bacterial cellulose scaffolds: A potential material for skin regeneration applications in vitro and in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules*, 117, 1200–1210. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.044>
- Khan, S., Ul-Islam, M., Khattak, W. A., Ullah, M. W., & Park, J. K. (2015). Bacterial cellulose-titanium dioxide nanocomposites: nanostructural characteristics, antibacterial mechanism, and biocompatibility. *Cellulose*, 22(1), 565–579. <https://doi.org/10.1007/s10570-014-0528-4>
- Kim, J.-H., Shim, B. S., Kim, H. S., Lee, Y.-J., Min, S.-K., Jang, D., ... Kim, J. (2015). Review of nanocellulose for sustainable future materials. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*, 2(2), 197–213. <https://doi.org/10.1007/s40684-015-0024-9>
- Klemm, D., Cranston, E. D., Fischer, D., Gama, M., Kedzior, S. A., Kralisch, D., ... Rauchfuß, F. (2018). Nanocellulose as a natural source for groundbreaking applications in materials science: Today's state. *Materials Today*, 21(7), 720–748. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2018.02.001>
- Klemm, D., Kramer, F., Moritz, S., Lindström, T., Ankerfors, M., Gray, D., & Dorris, A. (2011). Nanocelluloses: A New Family of Nature-Based Materials. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(24), 5438–5466. <https://doi.org/10.1002/anie.201001273>
- Klemm, D., Schumann, D., Udhardt, U., & Marsch, S. (2001). Bacterial synthesized cellulose — artificial blood vessels for microsurgery. *Progress in Polymer Science*, 26(9), 1561–1603. [https://doi.org/10.1016/S0079-6700\(01\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6700(01)00021-1)
- Lee, C., Hsu, K., Cho, J., Kim, Y., & Han, S. (2011). Cosmetic bio-cellulose mask pack sheet and method for manufacturing same. USA: Patente US 20130244977 A1.
- Lee, K.-Y., Buldum, G., Mantalaris, A., & Bismarck, A. (2014). More Than Meets the Eye in Bacterial Cellulose: Biosynthesis, Bioprocessing, and Applications in Advanced Fiber Composites. *Macromolecular Bioscience*, 14(1), 10–32. <https://doi.org/10.1002/mabi.201300298>

- Legendre, J. (2008). Assembly comprising a substrate comprising biocellulose, and a powdered cosmetic composition to be brought into contact with the substrate. USA: Patente US 20090041815 A1.
- Legendre, J. (2009). Assembly comprising a substrate comprising biocellulose, and a powdered cosmetic composition to be brought into contact with the substrate. EUA: Patente 2009/0041815.
- Letchford, Jackson, Wasserman, B., Ye, Hamad, W., & Burt, H. (2011). The use of nanocrystalline cellulose for the binding and controlled release of drugs. *International Journal of Nanomedicine*, 321. <https://doi.org/10.2147/IJN.S16749>
- Limaye, S., Subramanian, S., Evans, B., & O'Neill, H. (2009). Photoactivated antimicrobial wound dressing and method relating thereto. EUA: Patente 20090209897 A1.
- Lin, Y.-C., Wey, Y.-C., Lee, M.-L., & Lin, P.-C. (2015). Cosmetic composition containing fragments of bacterial cellulose film and method for manufacturing there of. USA: Patente US 20150216784 A1.
- Lin, Z., & Zhang, X. (2009). Method for preparing bacterial cellulose composite as filling and repairing material for human bone damage. China: Patente 200910036754.1.
- Lindström, T. (2017). Aspects on nanofibrillated cellulose (NFC) processing, rheology and NFC-film properties. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 29, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2017.02.005>
- Liu, X., Liu, Z., Jiang, Z., & Zhang, C. (2011). Process for preparation of artificial endocranium. China: Patente 201010563139.9.
- Lohmann-rauscher. (1998). <https://www.lohmann-rauscher.com/us-en>. Consultado a 4 de Abril de 2019, em <https://www.lohmann-rauscher.com/us-en/>
- Luan, J., Wu, J., Zheng, Y., Song, W., Wang, G., Guo, J., & Ding, X. (2012). Impregnation of silver sulfadiazine into bacterial cellulose for antimicrobial and biocompatible wound dressing. *Biomedical Materials (Bristol)*, 7(6). <https://doi.org/10.1088/1748-6041/7/6/065006>
- Ludwicka, K., Jedrzejczak-Krzepkowska, M., Kubiak, K., Kolodziejczyk, M., Pankiewicz, T., & Bielecki, S. (2016). *Medical and Cosmetic Applications of Bacterial NanoCellulose. Bacterial Nanocellulose: From Biotechnology to Bio-Economy*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63458-0.00009-3>
- Ma, X., Wang, R., Guan, F., & Wang, T. (2010). Artificial duramater made from bacterial cellulose and polyvinyl alcohol. China: ZL200710015537.5.

- Martins, D., Soares da Silva, F. A. G., Fontão, A., Leal, M., Dourado, F., & Gama, F. M. (2018). Bacterial cellulose as a novel stabilizer and texturizer for cosmetic and food applications, 84. Consultado em <http://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/54969>
- Meftahi, A., Khajavi, R., Rashidi, A., Sattari, M., Yazdanshenas, M. E., & Torabi, M. (2010). The effects of cotton gauze coating with microbial cellulose. *Cellulose*, 17(1), 199–204. <https://doi.org/10.1007/s10570-009-9377-y>
- Mohammad Jawaid, F. M. (2017). *Nanocellulose and Nanohydrogel Matrices: Biotechnological and Biomedical Applications*.
- Mohan, T., Spirk, S., Kargl, R., Doliška, A., Vesel, A., Salzmann, I., ... Stana-Kleinschek, K. (2012). Exploring the rearrangement of amorphous cellulose model thin films upon heat treatment. *Soft Matter*, 8(38), 9807. <https://doi.org/10.1039/c2sm25911g>
- Mohd Amin, M. C. I., Ahmad, N., Halib, N., & Ahmad, I. (2012). Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 88(2), 465–473. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.12.022>
- Mohd Amin, M. C. I., Ahmad, N., Pandey, M., & Jue Xin, C. (2014). Stimuli-responsive bacterial cellulose-g-poly(acrylic acid-co-acrylamide) hydrogels for oral controlled release drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(10), 1340–1349. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.819882>
- Mohd Cairul Iqbal Mohd Amin, Abadi Gumah Abadi, Naveed Ahmad, H. K. & J. A. J. (2012). Bacterial Cellulose Film Coating as Drug Delivery System: Physicochemical, Thermal and Drug Release Properties, 561–568. <https://doi.org/10.1080/00087114.2011.10589767>
- Mohite, B. V., & Patil, S. V. (2014). A novel biomaterial: bacterial cellulose and its new era applications. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 61(2), 101–110. <https://doi.org/10.1002/bab.1148>
- Mondal, S. (2017). Preparation, properties and applications of nanocellulosic materials. *Carbohydrate Polymers*, 163, 301–316. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.12.050>
- Mori, R., Nakai, T., Enomoto, K., Uchio, Y., & Yoshino, K. (2011). Increased antibiotic release from a bone cement containing bacterial cellulose. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(2), 600–606. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1626-8>
- Moritz, S., Wiegand, C., Wesarg, F., Hessler, N., Müller, F. A., Kralisch, D., ... Fischer, D. (2014). Active wound dressings based on bacterial nanocellulose as drug delivery system

- for octenidine. *International Journal of Pharmaceutics*, 471(1–2), 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.062>
- Müller, A., Ni, Z., Hessler, N., Wesarg, F., Müller, F. A., Kralisch, D., & Fischer, D. (2013). The Biopolymer Bacterial Nanocellulose as Drug Delivery System: Investigation of Drug Loading and Release using the Model Protein Albumin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(2), 579–592. <https://doi.org/10.1002/jps.23385>
- Muller, A., Nidhi, K., Indrajeet, S., Khushboo, M., Gauri, K., & Sen, D. J. (2006). The Biopolymer Bacterial Nanocellulose as Drug Delivery System: Investigation of Drug Loading and Release using the Model Protein Albumin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(10), 2145–2157. <https://doi.org/10.1002/jps>
- Nakamura, K., & Nakamura, K. (2011). Antibacterial mask comprising bacterial cellulose and silver compounds, antibacterial filter for mask, and disinfection method. Japão: Patente 2011167226.
- OldCare medical. (2019). Consultado a 5 de Maio de 2019, <http://www.oldcaremedical.com>
- Oshima, T., Taguchi, S., Ohe, K., & Baba, Y. (2011). Phosphorylated bacterial cellulose for adsorption of proteins. *Carbohydrate Polymers*, 83(2), 953–958. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2010.09.005>
- Oster, G., Lantz, K., Koehler, K., Hoon, R., Serafica, G., & Mormino, R. (2003). Solvent dehydrated microbially derived cellulose for in vivo implantation. EUA: Patente 6,599, 518.
- Ougiya, H., Watanabe, K., Morinaga, Y., & Yoshinaga, F. (2009). Emulsion-stabilizing Effect of Bacterial Cellulose. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 61(9), 1541–1545. <https://doi.org/10.1271/bbb.61.1541>
- Pacheco, G., de Mello, C. V., Chiari-Andréo, B. G., Isaac, V. L. B., Ribeiro, S. J. L., Pecoraro, É., & Trovatti, E. (2018). Bacterial cellulose skin masks—Properties and sensory tests. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 17(5), 840–847. <https://doi.org/10.1111/jocd.12441>
- Pavaloiu, R., Stoica, A., Stroescu, M., & Dobre, T. (2014). Controlled release of amoxicillin from bacterial cellulose membranes +, 12(9). <https://doi.org/10.2478/s11532-014-0541-3>
- Pavaoiu, R.-D., Stoica-Guzun, A., & Dobre, T. (2015). Swelling Studies of Composite Hydrogels Based. *Chemical Engineering Department, University Politehnica of Bucharest*, 77(1), 53–62.
- Petersen, N., & Gatenholm, P. (2011). Bacterial cellulose-based materials and medical

- devices: current state and perspectives. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 91(5), 1277–1286. <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3432-y>
- Picheth, G. F., Pirich, C. L., Sierakowski, M. R., Woehl, M. A., Sakakibara, C. N., de Souza, C. F., ... de Freitas, R. A. (2017). Bacterial cellulose in biomedical applications: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 104, 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.171>
- Pinto, R. J. B., Daina, S., Sadocco, P., Neto, C. P., & Trindade, T. (2013). Antibacterial Activity of Nanocomposites of Copper and Cellulose. *BioMed Research International*, 2013, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/280512>
- Polymet-Jena : nanocellulose. (2005). Consultado a 4 de Abril de 2019, <http://www.polymet-jena.de/>
- Portela, R., Leal, C. R., Almeida, P. L., & Sobral, R. G. (2019). Bacterial cellulose: a versatile biopolymer for wound dressing applications. *Microbial Biotechnology*, 2019. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13392>
- Rajwade, J. M., Paknikar, K. M., & Kumbhar, J. V. (2015, March 11). Applications of bacterial cellulose and its composites in biomedicine. *Applied Microbiology and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6426-3>
- Recouvreux. (2008). *Desenvolvimento de Novos Biomateriais Baseados em Celulose Bacteriana para Aplicações Biomédicas e de Engenharia de Tecidos. Tese de doutorado em Engenharia Química Universidade Federal de Santa Catarina.*
- Rouabhia, M., Asselin, J., Tazi, N., Messaddeq, Y., Levinson, D., & Zhang, Z. (2014). Production of biocompatible and antimicrobial bacterial cellulose polymers functionalized by RGDC grafting groups and gentamicin. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 6(3), 1439–1446. <https://doi.org/10.1021/am4027983>
- Saska, S., Barud, H. S., Gaspar, A. M. M., Marchetto, R., Ribeiro, S. J. L., & Messaddeq, Y. (2011). Bacterial Cellulose-Hydroxyapatite Nanocomposites for Bone Regeneration. *International Journal of Biomaterials*, 2011, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2011/175362>
- Schaffner, M., Rühs, P. A., Coulter, F., Kilcher, S., & Studart, A. R. (2017). 3D printing of bacteria into functional complex materials. *Science Advances*, 3(12), eaao6804. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aao6804>
- Schumann, D. A., Wippermann, J., Klemm, D. O., Kramer, F., Koth, D., Kosmehl, H., ... Salehi-Gelani, S. (2009). Artificial vascular implants from bacterial cellulose: preliminary results of small arterial substitutes. *Cellulose*, 16(5), 877–885.

<https://doi.org/10.1007/s10570-008-9264-y>

- Serafica, G., Mormino, R., Oster, G., Lentz, K., & Koehler, K. (2010). Microbial cellulose wound dressing for treating chronic wounds. USA: US 7704523 B2.
- Shao, W., Liu, H., Wang, S., Wu, J., Huang, M., Min, H., & Liu, X. (2016). Controlled release and antibacterial activity of tetracycline hydrochloride-loaded bacterial cellulose composite membranes. *Carbohydrate Polymers*, 145, 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.02.065>
- Shi, Q., Li, Y., Sun, J., Zhang, H., Chen, L., Chen, B., ... Wang, Z. (2012). The osteogenesis of bacterial cellulose scaffold loaded with bone morphogenetic protein-2. *Biomaterials*, 33(28), 6644–6649. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.071>
- Shi, X., Zheng, Y., Wang, G., Lin, Q., & Fan, J. (2014). PH- and electro-response characteristics of bacterial cellulose nanofiber/sodium alginate hybrid hydrogels for dual controlled drug delivery. *RSC Advances*, 4(87), 47056–47065. <https://doi.org/10.1039/c4ra09640a>
- Shi, Z., Zhang, Y., Phillips, G. O., & Yang, G. (2014). Utilization of bacterial cellulose in food. *Food Hydrocolloids*, 35, 539–545. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2013.07.012>
- Silva, N. H. C. S., Drumond, I., Almeida, I. F., Costa, P., Rosado, C. F., Neto, C. P., ... Silvestre, A. J. D. (2014). Topical caffeine delivery using biocellulose membranes: A potential innovative system for cellulite treatment. *Cellulose*, 21(1), 665–674. <https://doi.org/10.1007/s10570-013-0114-1>
- Silveira, F. C. A., Pinto, F. C. M., Caldas Neto, S. da S., Leal, M. de C., Cesário, J., & Aguiar, J. L. de A. (2016). Treatment of tympanic membrane perforation using bacterial cellulose: a randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 82(2), 203–208. <https://doi.org/10.1016/J.BJORL.2015.03.015>
- Stoica-Guzun, A., Stroescu, M., Tache, F., Zaharescu, T., & Grosu, E. (2007). Effect of electron beam irradiation on bacterial cellulose membranes used as transdermal drug delivery systems. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 265(1), 434–438. <https://doi.org/10.1016/j.nimb.2007.09.036>
- Sulaeva, I., Henniges, U., Rosenau, T., & Potthast, A. (2015). Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications. A review. *Biotechnology Advances*, 33(8), 1547–1571. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.07.009>
- Svensson, A., Nicklasson, E., Harrah, T., Panilaitis, B., & Kaplan, D. L. (2005). Bacterial

- cellulose as a potential scaffold for tissue engineering of cartilage, 26, 419–431. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.02.049>
- Tammelin, T., Saarinen, T., Österberg, M., & Laine, J. (2006). Preparation of Langmuir/Blodgett-cellulose Surfaces by Using Horizontal Dipping Procedure. Application for Polyelectrolyte Adsorption Studies Performed with QCM-D. *Cellulose*, 13(5), 519–535. <https://doi.org/10.1007/s10570-005-9002-7>
- Tayeb, A., Amini, E., Ghasemi, S., & Tajvidi, M. (2018). Cellulose Nanomaterials—Binding Properties and Applications: A Review. *Molecules*, 23(10), 2684. <https://doi.org/10.3390/molecules23102684>
- Tournilhac, F., & Lorant, R. (2000). Composition in the form of an oil-in- water emulsion containing cellulose fibrils, and its uses, especially cosmetic uses. EUA: Patente 6,534,071.
- Trovatti, E., Silva, N. H. C. S., Duarte, I. F., Rosado, C. F., Almeida, I. F., Costa, P., ... Neto, C. P. (2011). Biocellulose membranes as supports for dermal release of lidocaine. *Biomacromolecules*, 12(11), 4162–4168. <https://doi.org/10.1021/bm201303r>
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers, Guidance for Industry § (2012). <https://doi.org/papers3://publication/uuid/EB3D7BA7-FBEC-4877-9FD7-883AFD0481B2>
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2016). Use of International Standard ISO 10993-1, “Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.” *Department of Health and Human Services Food and Drug Administration*. <https://doi.org/10.1109/IEEESTD.2007.4288250>
- Ul-Islam, M., Khan, S., Ullah, M. W., & Park, J. K. (2015). Bacterial cellulose composites: Synthetic strategies and multiple applications in bio-medical and electro-conductive fields. *Biotechnology Journal*, 10(12), 1847–1861. <https://doi.org/10.1002/biot.201500106>
- Ul-Islam, M., Khan, T., Khattak, W. A., & Park, J. K. (2013). Bacterial cellulose-MMTs nanoreinforced composite films: Novel wound dressing material with antibacterial properties. *Cellulose*, 20(2), 589–596. <https://doi.org/10.1007/s10570-012-9849-3>
- Ullah, H., Santos, H. A., & Khan, T. (2016). Applications of bacterial cellulose in food, cosmetics and drug delivery. *Cellulose*, 23(4), 2291–2314. <https://doi.org/10.1007/s10570-016-0986-y>

- Valente, B. F. A. (2014). *Novos biomateriais baseados em celulose bacteriana para aplicações biomédicas*. Universidade de Aveiro.
- Wan, W., & Millon, L. (2005). Poly(vinyl alcohol) - bacterial cellulose nanocomposite. EUA: Patente 2005/0037082 A1.
- Wan, Y., Li, Y., He, F., Huang, Y., H, L. L., & Liang, H. (2009). Method for preparing bacterial cellulose-heparin composite against blood coagulation. China: Patente 200910067684.6.
- Wang, X., Sun, D., He, H., & Yang, J. Z. (2011). Method for preparing anti- bacterial wound healing-promoting dressing. China: Patente 201010139908.2.
- Wei, B., Yang, G., & Hong, F. (2011). Preparation and evaluation of a kind of bacterial cellulose dry films with antibacterial properties. *Carbohydrate Polymers*, 84(1), 533–538. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.12.017>
- Wen, X., Zheng, Y., Wu, J., Yue, L., Wang, C., Luan, J., ... Wang, K. (2015). In vitro and in vivo investigation of bacterial cellulose dressing containing uniform silver sulfadiazine nanoparticles for burn wound healing. *Progress in Natural Science: Materials International*, 25(3), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2015.05.004>
- Wiegand, C., Moritz, S., Hessler, N., Kralisch, D., Wesarg, F., Müller, F. A., ... Hipler, U.-C. (2015). Antimicrobial functionalization of bacterial nanocellulose by loading with polihexanide and povidone-iodine. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26(10), 245. <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5571-7>
- Wippermann, J., Schumann, D., Klemm, D., Kosmehl, H., Salehi-Gelani, S., & Wahlers, T. (2009). Preliminary Results of Small Arterial Substitute Performed with a New Cylindrical Biomaterial Composed of Bacterial Cellulose. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 37(5), 592–596. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.007>
- Yamanaka, S., Ono, E., Watanabe, K., Kusakabe, M., & Suzuki, Y. (1990). Hollow microbial cellulose; process for preparation thereof; and artificial blood vessel formed of said cellulose. Europa: Patente Europeia 0396344.
- Yang, G., L, N. F., He, F., Zhou, P., & Yu, L. (2010). *Acetobacter xylinum* Y05 and bio-fabrication of nano-cellulose material for skin tissue repairment. China: Patente ZL200810047793.7.
- Yin, N., Li, Z., Wang, H., Chen, S., Hong, F., & Ouyang, Y. (2011). Method for manufacturing bacterial cellulose scaffolding material. China: Patente 201110191767.
- Zaborowska, M., Bodin, A., Bäckdahl, H., Popp, J., Goldstein, A., & Gatenholm, P. (2010).

- Microporous bacterial cellulose as a potential scaffold for bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 6(7), 2540–2547. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.004>
- Zhang, W., Wang, B., Zhou, B., Hu, W., Hong, F., & Chen, S. (2012). Method for selectively loading antibacterial nanometer silver with bacterial cellulose. China: Patente 201110191828.6.
- Zheng, Y., Wu, J., Gao, S., Ding, X. Y., Cui, Q., & Yu, Y. (2012). Method for preparing collagen modified bacterial cellulose composite film. China: Patente 201110300494.1.
- Zhong, C. (2011). Method for manufacturing air-filtering bacterial cellulose face mask. China: Patente ZL200910149665.8.
- Zhong, C. Y. (2008). Bacterial cellulose gel face mask. EUA: Patente 200610075040.8.

NAO IMPRIMIR

Produto cosmético	Forma da BC	Aplicação	Referência
Máscara facial	Folhas de BC	Hidratante	(Boonme, Amnuaikit, Chusuit, & Raknam, 2011)
Máscara facial	Compósitos de BC-Glicerina	Hidratante	(Almeida et al., 2014)
Máscara facial	Membrana de BC	Hidratante	(C. Y. Zhong, 2008)
Máscara facial	Ginseng-BC	Hidratante e transportador	(C. Lee, Hsu, Cho, Kim, & Han, 2011)
Máscara facial	BC com substâncias cosméticas	Hidratante e transportador para substâncias ativas para esfoliantes, clareamento e antirrugas.	(Legendre, 2008; Pacheco et al., 2018)
Máscara facial	BC-sericina	Hidratante e transportador para sericina de seda	(Aramwit & Bang, 2014)

Esfoliante facial	Pó de BC	Potenciador da viscosidade	(Hasan, Biak, & Kamarudin, 2016)
Esfoliante facial	Fragmentos de BC	Hidratante, absorvente de sebo, esfoliante de pele	(Y.-C. Lin, Wey, Lee, & Lin, 2015)
Transportador para substâncias cosméticas	Fragmentos de BC	Aumentar o tempo de contacto das substâncias ativas com a superfície da pele	(Y.-C. Lin et al., 2015)
Maquilhagem em	Fragmentos de BC	Maquilhagem estável com menor número de retoques e menor quantidade necessária	(Y.-C. Lin et al., 2015)
Produtos de limpeza	Fibras de BC	Emulsão livre de surfactantes para peles sensíveis.	(Ogura, Watanabe, Morinaga, & Yoshinaga, 2009)
Produtos de limpeza	Partículas de BC	Limpeza e exfoliação	(Heath, Coffindaffer,

			Kyte, Smith, & McConaughy, 2012)
Creme/emulsão	Pó de BC	Estabiliza dor, surfactante, melhoria da reologia	(Marti ns et al., 2018)

Nome do Produto	Aplicação Médica	Países	Referência
BASYC [®]	Vasos sanguíneos artificiais	Alemanha	(“Polymet-Jena : nanocellulose,” 2005)
BioFill [®]	Substituto temporário para a pele humana	Brasil	(W. Czaja, Krystynowicz, Bielecki, & Brown, 2006)
BioProcess [®]	Transplante de pele, tratamento de queimaduras de 3º grau e úlceras	Brasil	(W. Czaja et al., 2006)
CELMAT [®]	Material de penso hidratante	Polónia	(“Bowil Biotech,” 2014)
CELMAT [®]	Material de penso hidratante, contendo hialuronato de sódio	Polónia	(“Bowil Biotech,” 2014)
CELMAT [®]	Material de penso hidratante e antisséptico contem polihexanida	Polónia	(“Bowil Biotech,” 2014)
DermaFill ^T _M	Material de penso translúcido	EU	(Cellulose sollutions, 2001)
Gengiflex [®]	Faixa para feridas dentárias	Brasil	(W. Czaja et al., 2006)

NexFill [®]	Faixas para feridas e queimaduras	secas	Bra sil	(W. Czaja et al., 2006)
Securian [®]	Malha macro-porosa	cirúrgica	EU A	(Serafica, Mormino, Oster, Lentz, & Koehler, 2010)
Suprasorb [®] X + PHMB	Material de penso para tratamento de feridas leves a moderadamente exsudativas em risco de infeção ou infectadas.		Ale manha	(Lohmann-rauscher, 1998)
	Contem 0.3% de polihexametileno biguanida			
Suprasorb [®] X	Material de penso tratamento de feridas leves e moderadamente exsudativas e não infetadas		Ale manha	(Lohmann-rauscher, 1998)
SyntheCel [®]	Dispositivo de substituição Dura		EU A	(Damien, Beam, Oster, Wright, & Serafica, 2009)

Substituto			(Portela et
Membracel [®]	temporário da pele para úlceras, queimaduras e lacerações.	Brasil	al., 2019)
xCell [®]	Tratamento de feridas para úlceras venosas, alívio de dor e aceleração da granulação	EU A	(Klemm et al., 2018; Portela et al., 2019)
Nanoderm ^T M e Nanoderm TM Ag	Prevenção de infecções devido a ação antimicrobiana	Canada	(Portela et al., 2019)

Aplicação	Conclusão	Referência
Armação de córnea	Compósitos de BC-Quitosano/CMC oferecem uma interface mais adequada para a adesão e proliferação do epitélio pigmentado da retina	(Dutton, 1991)
Cicatrização óssea	Nanocompósitos de BC – hidroxiapatita melhoram a adesão e diferenciação celular	(Mohan et al., 2012)
Córnea artificial	Compósito de BC/PVA na bioengenharia artificial de córnea e olho.	(Gonçalves et al., 2015)
Tratamento de feridas	Membranas de BC impregnadas com nanopartículas de Ag ⁰ apresentaram atividade antimicrobiana contra S. aureus e E. coli	(Eardley, Watts, & Clasper, 2012; Oshima, Taguchi, Ohe, & Baba, 2011)
Tratamento de feridas	Membrana de BC-Quitosano apresentaram taxas de epitelização superiores a BC ou Tegaderm [®]	(Tammelin, Saarinen, Österberg, & Laine, 2006)
Tratamento de	Compósitos de	(Wei,

feridas	BC-Ác. (0,1%) maiores regeneração gaze	hialurônico apresentam taxas de que BC ou	Yang, & Hong, 2011)
Tratamento de queimaduras	de BC aceleram a cicatrização de queimaduras de segundo grau e ausência de toxicidade hepática e renal em ratos	Membranas de	(Silveira et al., 2016)
Vasos sanguíneos artificiais	de BC foram usados como próteses para microvasos	Matérias tubulares	(Schumann et al., 2009)
Excipiente	Excipiente de BC melhora a reolgia e outros aspectos sensoriais, diminuição de surfactantes e aumento de permeabilidade de substâncias ativas e possível incorporação de novas substâncias		(Klemm et al., 2018)

Pr opósito	Substâncias candidatas a terapêutica	Estrat égia	Descrição do Estudo	Referência
Libertação de fármacos em feridas	Cloreto de Benzalcônio (BZK)	BC incorporada com BZK	Libertação prolongada de fármaco e atividade antimicrobiana	(C 201
	Amoxicili na (AMX)	BC incorporada com AMX	Libertação de fármacos <i>in vitro</i> de dependentes de Glicerol e AMX	(Pavaloi 201
	Ampicilin a (AMP), Gentamicina (GM)	BC incorporada com AMP, GM	Boa capacidade de absorção de água, e libertação prolongada de fármaco	(Kaplan et
	GM	Ligado covalentemente à superfície de RGDC, BC modificada	Efeitos antimicrobianos sem efeito tóxico para os fibroblastos da pele	(Rouabhi 201
	Tetraciclina	BC incorporada com o fármaco	Libertação do fármaco foi sustentada por irradiação por feixe de elétrons	(Stoica-C Stroescu, Zaharescu, 200
	Sulfadiazina de prata (SSD)	BC	Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> , biocompatibilidade de células epidérmicas humana, epitelização <i>in vivo</i> e atividade de cicatrização de feridas	(Luan et al Wen et al
	Polihexanida (PHMB)	BC	<u><i>In vitro</i></u> , inexistência de citotoxicidade ou hemólise <u>Animais</u> , inexistência de sensibilidade, potencial de irritação ou toxicidade sistémica ou aguda. <u><i>In vivo</i></u> , bom efeito antimicrobiano, promissor na cicatrização de feridas, elevada redução da dor.	(Serafica et (Eberlein et
	Quitosano	BC	Efeito antimicrobiano	(Ul-Islam Khattak, 201

	Nanopartículas metálicas (ouro, prata, cobre, dióxido de titânio)	BC	Efeitos antimicrobianos	(Dobre & Guzun, 2019; Ul-Islam, 2019; Ullah, & Pinto, 2019; Sadocco, 2019; Trindade, 2019)
	Glucosamina/N-acetilglucosamina	BC incorporada com substâncias	Melhoria de propriedades mecânicas. Elevada capacidade de retenção de humidade e atividade antimicrobiana (bactérias gram negativas e positivas)	(Portela et al., 2019)
	Nanopartículas magnéticas	BC incorporada com nanopartículas	Melhoria na eficácia do tratamento de feridas crónicas	(Portela et al., 2019)
	Diversos Antibióticos	Bicamada de BC com diferentes densidades de fibra	Melhoria da libertação controlada de diferentes antibióticos no tratamento de infeções	(Portela et al., 2019)
	Ácido Acrílico	BC incorporada com substância	Promove a cicatrização mais rápida, melhora epitelização e proliferação de fibroplastos	(Portela et al., 2019)

Propósito	Substâncias candidatas a terapêutica	Estratégia	Descrição do estudo	Referências
Libertação de fármacos na engenharia de tecidos	Gentamicina Vancomicina	“Cimento ósseo” baseado em BC	Preveniu a compressão e fragilidade de fraturas, melhorando a sobrevivência do antibiótico.	(Morioka, Nakai, Enomoto, Uchida, & Yoshino, 2011)
	BMP2	Composto de proteína à base de BC	Biocompatível. <i>In vitro</i> , capaz de diferenciação de fibroblastos e formação óssea	(Q. S. et al., 2012)

Próposito	Substâncias candidatas a terapêutica	Função	Estratégia	Descrição do estudo	
Libertação controlada de fármacos	Paracetamol	Analgésico/antiflogísticos	Comprimidos revestidos com BC	O filme flexível de BC conteve a libertação do fármaco	Mohd et al., 2012
	Teofilina	Antiasmático	Hidrogel baseado em BC	Menor libertação de fármaco em SGF do que SIF	Ahmed et al., 2014
	Ibuprofeno	Analgésico/antiflogísticos	Hidrogel baseado em BC	Libertação dependente do pH	Guzman et al., 2014
	Ibuprofeno	Analgésico/antiflogísticos	Hidrogel baseado em BC	Libertação de fármaco dependente de pH.	Wang et al., 2014
	Propranolol, Verapamilol, Metoprolol	Anti-hipertensor	Matriz de MIP	Transporte e libertação seletivo de S-Propranolol e outros anti-hipertensores	al., 2014
	BSA	Padrão de concentração de proteínas	Hidrogel baseado em BC	Desprovido de toxicidade. Proteção da BSA das condições gástricas. <i>In vitro</i> , Libertação sustentada	Mahmoud et al., 2014

			de BSA, que foi estável após carregamento e libertação	
	BSA	Padrão de concentração de proteínas	BNC	<p>Maior capacidade de carregamento de BSA, sendo que a integridade e bioatividade foi mantida após carregamento e libertação.</p>
	BSA	Padrão de concentração de proteínas	Hidrogel baseado em BC	<p>Menor inchaço e libertação em pH ácido comparativamente a pH alcalino</p>
	Octenidina Poihexanida Iodopovidona	Antissépticos	Incorporação em BC	<p>Demonstram elevado potencial no tratamento de feridas com libertação controlada de fármaco</p>
	Lidocaína Procaina	Anestésicos locais	Incorporação em BC	<p>Libertação mais controlada do que os meios já utilizados</p>
	Tetraciclina Gentamicina Ampicilina	Antibióticos	Incorporação em BC	<p>Libertação de fármaco, biocompatibilidade e prevenção/tratamento de infeções</p>
	Doxorrubicina Paclitaxel	Citostáticos	Incorporação em BC	<p>Libertação dos fármacos ao longo de vários dias e demonstra eficácia e potencial</p>

Aplicações	Produto	Referência
Dura-máter artificial	Celulose bacteriana	(Liu, Liu, Jiang, & Zhang, 2011)
	Álcool	(Ma, Wang, Guan, & Wang, 2010)
	Polivinílico – BC artificial	
Vasos sanguíneos artificiais	Membrana composta de CMC-BC	(Cao et al., 2009)
	Tubo óco de BC	(Yamanaka, Ono, Watanabe, Kusakabe, & Suzuki, 1990)
Enxerto de pele artificial	Filme de BC	(Farah, 1990)
Reparação de pele	Filme de BC	(Yang, L, He, Zhou, & Yu, 2010)
	Compósito de BC-colagénio	(Zheng et al., 2012)
	Membrana de BC-prata	(Wang, Sun, He, & Yang, 2011)
	Membranas de	(Limaye,

	BC carregadas com partículas fotocatalíticas	Subramanian, Evans, & O'Neill, 2009)
Tratamento de Feridas	Compositos de BC-ác hialuronico-nano prata	(Wang et al., 2011)
	BC carregada com liquido	(Johnson and Johnson, 1980)
Reparação de tecido ósseo e conjuntivo	Compósitos reabsorvíveis de BC, colagénio e hidroxiapatite	(Saska et al., 2011)
Reparação de tecido ósseo	BC modificada com hidroxiapatite	(Z. Lin & Zhang, 2009)
Matrix esquelético	Membrana de BC	(Yin et al., 2011)
Membrana anticoagulante	Compósito de BC-heparina	(Y. Wan et al., 2009)
Implantes <i>In vivo</i>	BC desidratada com solvente	(Oster et al., 2003)
Substituição de tecidos moles e dispositivos médicos	Nano compósitos de BC com álcool Polivinílico	(W. Wan & Millon, 2005)
Aplicações limpeza pessoal	Rede de BC, polímero catiônico	(Heath, Coffindaffer, Kyte, Smith, & McConaughy, 2011)

Mascara facial de filtragem de ar	Nanocelulose bacteriana com prata	(C. Zhong, 2011)
Mascara antibacteriana	BC e compósitos de prata	(Nakamura & Nakamura, 2011)
Mascara antiviral	PVA e BC	(Zhang et al., 2012)
Purificação de sangue	Compósitos de carboximetilcelulose bacteriana	(Cao et al., 2009)
Preparação cosmética terapêutica	Hidrogel de BC carregada com cosméticos em pó	(Legendre, 2009)
Emulsão óleo/água em BC	Microfibras de	(Tournilhac & Lorant, 2000)
preparações cosméticas		